2.7.6.26 海外後期第 2 相試験［CL-RA21］：添付資料番号 5.3.5.1-4

2.7.6.26.1 試験方法

試験の標題：A Phase 2b, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo controlled, Dose-finding, Multi-center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ASP015K in Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis in Patients who have had an Inadequate Response to Methotrexate

治験実施施設：欧米 43 施設（米国，ベルギー，ブルガリア，コロンビア，チェコ共和国，ハンガリー，ポーランド，メキシコ）

公表文献：Kivitz AJ, Gutierrez-Ureña SR, Poiley J, Genovese MC, Kristy R, Shay K, et al. Peficitinib, a JAK inhibitor, in the treatment of moderate-to-severe rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to methotrexate. Arthritis Rheumatol. 2017;69:709-19.

試験期間

試験開始日（最初の被験者無作為化日）：2012 年 7 月 6 日

試験終了日（最終の評価日）：2014 年 2 月 11 日

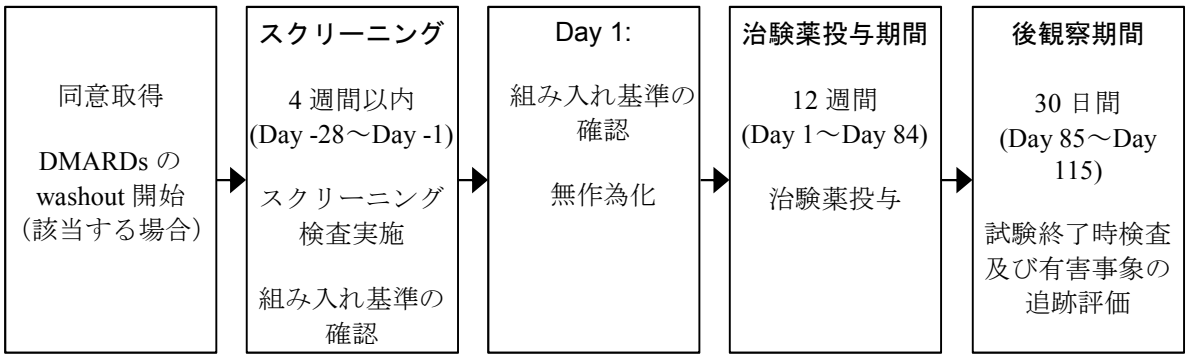
開発のフェーズ：後期第 2 相

目的

メトトレキサート（MTX）に効果不十分な中等度及び重度の関節リウマチ患者を対象に，ASP015K の有効性及び安全性を検討する。

試験方法

ASP015K を MTX と併用したときの有効性及び安全性を検討するために，MTX で効果不十分な中等度及び重度の関節リウマチ患者を対象に，多施設共同，無作為化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間，用量設定，後期第 2 相試験として実施した。4 週間以内のスクリーニング期間の後，ASP015K 25 mg 群，50 mg 群，100 mg 群，150 mg 群又はプラセボ群のいずれかに均等に被験者を割り付け，MTX との併用下で治験薬を 12 週間 1 日 1 回食後に経口投与した。また，12 週間の治験薬投与期間を完了した被験者は，継続投与試験（海外継続投与試験［CL-RA25］）への移行を可能とした。継続投与試験に移行しない被験者に対してのみ，治験薬投与終了後 30 日間の後観察期を設けた。



被験者数（計画時）

試験組み入れ数として 375 例

被験者数設定の根拠

同様の試験デザイン及び患者層で実施した臨床試験の文献データに基づき，MTX 併用下のプラセボ群の ACR20%改善率を 30%，ASP015K 群の ACR20%改善率を 55%と仮定した。この仮定の下で，いずれかの ASP015K 群とプラセボ群との差を検証するにあたり，両側連続補正カイ二乗検定を用いて検出力 80%を確保するのに必要な被験者数は，有意水準両側 5%として，1 群あたり 75 例と算出された（脱落率を 10%と想定）。

対象被験者・選択基準・除外基準

主な選択基準

- 同意取得時の年齢が 18 歳以上の男女の患者
- スクリーニングの 6 カ月以上前に，米国リウマチ学会（ACR）の 1987 年分類基準によって関節リウマチと診断された患者
- 90 日間以上にわたり経口 MTX で治療中であり，治験薬投与開始 28 日以上前から一定の用量（15~25 mg/週）で投与されている患者。上記用量の MTX で忍容性に問題がある場合は，低用量（7.5 mg/週以上 15 mg/週未満）で併用可能とした
- スクリーニング時に，関節リウマチの機能障害度分類（1991 年改訂基準）で Class I，II 又は III に分類される患者
- スクリーニング時の疾患活動性が以下の全ての基準を満たす患者：
  - 調査対象 68 関節（TJC68）中，6 関節以上に疼痛（圧痛）を有する
  - 調査対象 66 関節（SJC66）中，6 関節以上に腫脹を有する
  - CRP が 0.8 mg/dL 以上又は ESR が 28 mm/h 以上である

主な除外基準

- スクリーニング前 90 日以内に臨床的に問題となる感染症又は疾患の既往がある患者
- 悪性腫瘍（子宮頸癌又は治療に成功した皮膚基底細胞癌又は扁平上皮癌を除く）の既往合併がある患者
- 心不全の既往合併がある患者

- QT 延長症候群の既往合併又はスクリーニング時に QT 間隔の延長が認められた患者
- non-抗 TNF DMARD の投与を受けた患者
- 治験薬投与開始前 30 日以内に，生又は弱毒化生ウイルスワクチンを接種した患者
- 治験薬投与開始前 28 日以内に，関節内又は非経口による副腎皮質ステロイドの投与を受けた患者
- 治験薬投与開始前 14 日以内に，治療域の狭い CYP3A4 基質である薬物の投与を受けた患者

治験薬

被験薬：ASP015K■ 5 mg，10 mg，30 mg

対照薬：ASP015K プラセボ■

治験薬の用法・用量

1 日 1 回食後に MTX とともに 12 週間経口投与した。また，初回の投与は，ベースライン来院日（Day 1）に実施すべき全ての評価及び検査が終了後，各施設において行った。

試験期間

スクリーニング期間：4 週間以内

治験薬投与期間：12 週間

後観察期間：30 日間

評価項目

1. 有効性

主要評価項目

12 週時における CRP レベルを用いた ACR20%（ACR20-CRP）改善率

副次評価項目

- 12 週時における CRP レベルを用いた ACR50%（ACR50-CRP）改善率
- 12 週時における CRP レベルを用いた ACR70%（ACR70-CRP）改善率
- DAS28-CRP スコアのベースラインから 12 週時までの変化量

2. 薬物動態

各来院時における血漿中 ASP015K 及びその代謝物濃度

3. 薬力学

- IL-6 及び matrix metalloproteinase 3（MMP-3）のベースラインから 2，4，12 週／中止時までの変化量
- リンパ球サブセット検査（CD3，CD4，CD8，CD19 及び CD56/16）のベースラインから 2，12 週／中止時までの変化量

4. 安全性

(1) 全般

有害事象，臨床検査，バイタルサイン（体温，脈拍数，坐位血圧），12 誘導心電図，身体所見

(2) 有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) guidelines Version 4.03 の基準を用いて判定した。

(3) 治験薬との関連性の判定基準

治験担当医師が以下の基準で判定し，「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」のいずれかに該当したものを，治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）と定義した。

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合 ・要因として合併症・基礎疾患や他の薬剤による説明もできる場合 ・投与中止に関する情報が不明確な場合
たぶん関連あり	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合 ・再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快をしめす場合 ・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

統計手法

1. 解析対象集団

- Full analysis set（FAS）：ランダム化され，治験薬を 1 回以上投与された全ての患者を FAS とした。FAS を有効性の解析の主たる解析対象集団とした。
- Per protocol set（PPS）：FAS に含まれる患者のうち，PPS 除外の基準に抵触しなかった患者の集団を PPS とした。
- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与が 1 回以上行われている患者の集団を SAF とした。
- 薬物動態解析対象集団（PKAS）：治験薬を 1 回以上服薬し，薬物濃度測定用の試料が 1 時点以上で採取されている患者の集団を PKAS とした。
- 薬力学解析対象集団（PDAS）：薬力学的パラメータを算出するのに充分な量の血液試料が採取されている患者の集団を PDAS とした。

2. 被験者背景及びその他の基準値

被験者背景及びその他のベースラインの値について，投与群ごとに要約した。

3. 有効性

有効性の解析は FAS と PPS について行い，検定結果の解釈は FAS に基づいて行った。PPS に基づく解析は，FAS に基づく検定結果の頑健性を評価する目的で行った。

12 週時における ACR20-CRP 改善率，ACR50-CRP 改善率及び ACR70-CRP 改善率について，レスポンダーの割合，ノンレスポンダーの割合，レスポンダーの割合の差，オッズ比及び 95%信頼

区間（CI）を算出した。主要な解析は，投与群，抗 TNF 製剤の前治療歴（前治療あり／前治療なし）及び地理的地域（北米，欧州及びラテンアメリカ）を効果としたロジスティック回帰モデルを用いて行った。二項分布の正規近似による追加解析も実施した。

DAS28-CRP スコアのベースラインから 12 週時までの変化量については，要約統計量を算出するとともに，投与群，抗 TNF 製剤の前治療歴及び地理的地域を固定効果，ベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）を用いて解析した。なお，DAS 28 スコアに欠測がある場合は，LOCF により補完した。

4. 薬物動態

血漿中 ASP015K 及びその代謝物（M1，M2 及び M4）のトラフ濃度の要約統計量を算出した。

5. 薬力学

薬力学の各評価項目について，投与群ごとに要約統計量を算出した。

6. 安全性

有害事象，臨床検査値，バイタルサイン及び 12 誘導心電図について集計を行った。

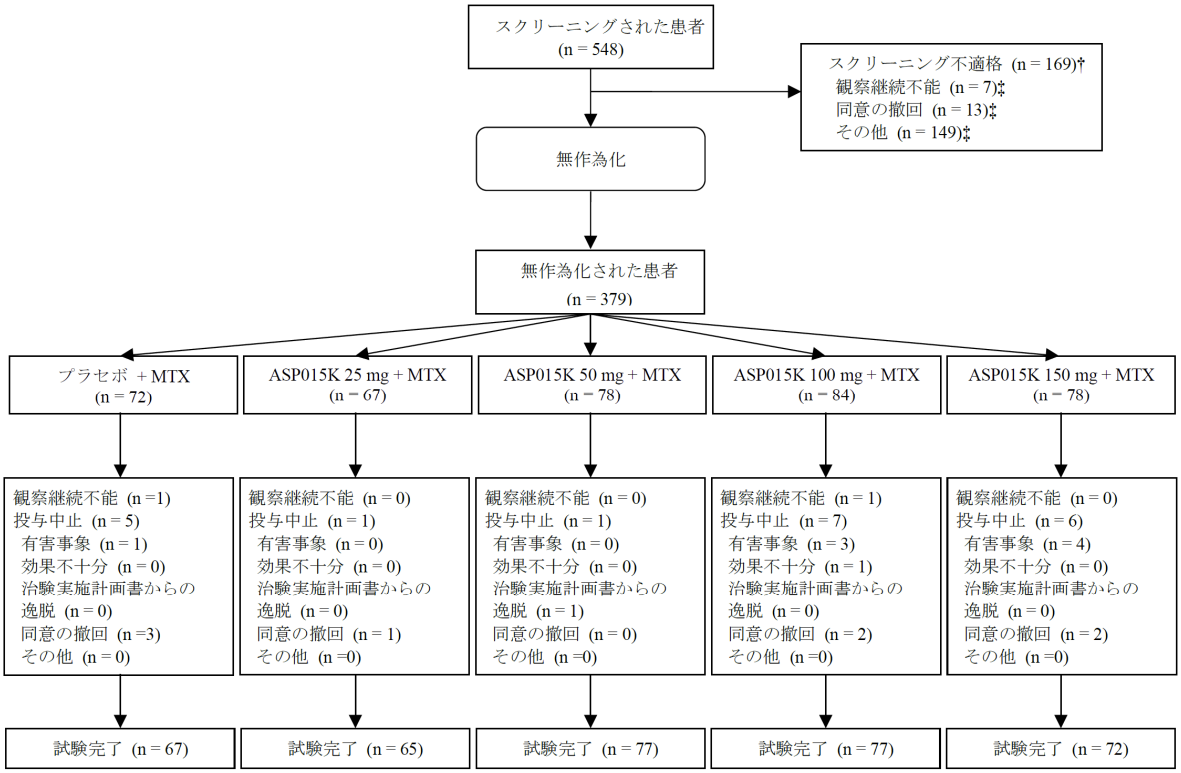
2.7.6.26.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

379 例の患者がランダム化され，そのうち 378 例が治験薬の投与を受けた。治験薬を投与された患者 378 例のうち，358 例（94.7%）が試験を完了し，20 例（5.3%）が試験を中止した。有害事象による中止（8 例）が最も多かった（図 2.7.6.26-1）。

ランダム化後に治験薬の投与を受けた 378 例全例を SAF，FAS 及び PDAS とした。PPS から 4 例が除外された（服薬遵守率が 75%に満たなかった患者 1 例，組み入れ基準を満たしていなかった患者 3 例）。ASP015K を投与された患者全例を PKAS とした。

図 2.7.6.26-1　患者の内訳



† 文書同意取得後，ランダム化前に中止した患者をスクリーニング不適格とした。
‡ 主な中止理由。
Source：CL-RA21（5.3.5.1-4）Table 12.1.1.1，Table 12.1.1.2，Table 12.1.1.3

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

SAF の大半は女性（83.3%）で，年齢の平均値は 53 歳（範囲：23～93 歳），白人が 77.2%，非ヒスパニック・ラテン系が 70.1%であった。地域別では，欧州が約半数（43.1%）を占め，北米が 38.9%，ラテンアメリカが 18.0%であった。各投与群の患者背景に大きな違いはなかった（表 2.7.6.26-1）。

関節リウマチ発症時の年齢の平均値は 45.71 歳で，罹病期間の平均値は 7.61 年であった。全ての患者が DMARDs の治療歴を有していた。ベースライン時の疾患活動性及び関節リウマチの背景は投与群間で類似していた。

表 2.7.6.26-1　人口統計学的特性（SAF）

項目	プラセボ + MTX (n=72)	ASP015K 25 mg + MTX (n=66)	ASP015K 50 mg + MTX (n=78)	ASP015K 100 mg + MTX (n=84)	ASP015K 150 mg + MTX (n=78)	ASP015K 合計 (n=306)	合計 (n=378)
性別，n (%)							
男性	9 (12.5)	11 (16.7)	13 (16.7)	16 (19.0)	14 (17.9)	54 (17.6)	63 (16.7)
女性	63 (87.5)	55 (83.3)	65 (83.3)	68 (81.0)	64 (82.1)	252 (82.4)	315 (83.3)
人種，n (%)							
白人	59 (81.9)	49 (74.2)	59 (75.6)	66 (78.6)	59 (75.6)	233 (76.1)	292 (77.2)
黒人又はアフリカンアメリカン	0	2 (3.0)	5 (6.4)	2 (2.4)	4 (5.1)	13 (4.2)	13 (3.4)
アジア人	1 (1.4)	1 (1.5)	0	0	3 (3.8)	4 (1.3)	5 (1.3)
アメリカインディアン又はアラスカ原住民	1 (1.4)	0	2 (2.6)	1 (1.2)	0	3 (1.0)	4 (1.1)
その他	11 (15.3)	14 (21.2)	12 (15.4)	15 (17.9)	12 (15.4)	53 (17.3)	64 (16.9)
民族，n (%)							
非ヒスパニック・ラテン系	52 (72.2)	45 (68.2)	52 (66.7)	56 (66.7)	60 (76.9)	213 (69.6)	265 (70.1)
ヒスパニック・ラテン系	20 (27.8)	21 (31.8)	26 (33.3)	28 (33.3)	18 (23.1)	93 (30.4)	113 (29.9)
地理的地域，n (%)							
北米	28 (38.9)	24 (36.4)	34 (43.6)	28 (33.3)	33 (42.3)	119 (38.9)	147 (38.9)
欧州	32 (44.4)	29 (43.9)	31 (39.7)	39 (46.4)	32 (41.0)	131 (42.8)	163 (43.1)
ラテンアメリカ	12 (16.7)	13 (19.7)	13 (16.7)	17 (20.2)	13 (16.7)	56 (18.3)	68 (18.0)
年齢，歳							
平均値（SD）	52.6 (12.2)	52.8 (11.9)	52.3 (12.6)	54.5 (12.8)	54.2 (12.5)	53.5 (12.5)	53.3 (12.4)
中央値	53.1	53.7	53.8	56.1	54.6	54.5	54.1
最小値－最大値	23 - 79	30 -79	24 -79	25 -93	23 - 77	23 - 93	23 - 93
体重 (kg)							
平均値（SD）	75.6 (17.9)†	74.9 (20.1)	76.1 (18.3)	77.2 (19.2)	75.5 (19.2)	76.0 (19.1)	75.9 (18.8)‡
中央値	72.6	68.2	74.0	74.5	70.5	71.6	72.0
最小値－最大値	33.2 - 119.7	48.4 - 131.1	44.0 - 135.6	48.5 - 131.5	46.7 - 130.0	44.0 - 135.6	33.2 - 135.6
身長 (cm)							
平均値（SD）	161.1 (9.9)†	161.4 (9.7)	162.1 (9.3)	163.9 (11.1)	163.2 (8.6)	162.7 (9.7)	162.4 (9.8)‡
中央値	160.5	159.5	162.6	161.5	162.5	162.0	162.0
最小値－最大値	135 - 189	145 - 190	142 - 191	143 - 193	142 - 184	142 - 193	135 - 193
BMI (kg/m^2)							
平均値（SD）	29.2 (6.9)†	28.5 (5.8)	28.9 (6.2)	28.6 (5.9)	28.2 (6.0)	28.6 (5.9)	28.7 (6.1)‡
中央値	27.8	28.0	27.7	27.3	26.7	27.4	27.6
最小値－最大値	18.0 - 47.6	17.8 - 42.8	17.4 - 48.4	19.1 - 45.9	20.4 - 47.1	17.4 - 48.4	17.4 - 48.4

† 71 例の平均値

‡ 377 例の平均値

Source：CL-RA21（5.3.5.1-4）Table 12.1.2.1.1

2.7.6.26.3 治験薬の曝露

各群の治験薬投与期間の平均値はプラセボ群（79.8 日）と ASP015K 群（81.3 日）で類似していた。服薬遵守率の平均値は，全ての投与群で 98.0%以上であった。

2.7.6.26.4 有効性

12 週／中止時における ACR20-CRP 改善率（主要評価項目）は，プラセボ + MTX 群 44.4%，ASP015K 25 mg + MTX 群 43.9%，ASP015K 50 mg + MTX 群 61.5%，ASP015K 100 mg + MTX 群 46.4%，ASP015K 150 mg + MTX 群 57.7%であり，ASP015K 50 mg 群ではプラセボ群との差に統計

的な有意差が認められた（P=0.036）。ACR20-CRP 改善率の差について，二項分布の正規近似による解析では，ASP015K 50 mg 群とプラセボ群に有意な差がみられた（表 2.7.6.26-2）。

LOCF を用いた解析を除き，全ての感度分析において主要な解析と同様の結果が得られた。サブグループ解析では，いずれのサブグループにおいても統計的に有意な差はみられなかった。プラセボ群の改善率は，欧州（28.1%）と比較して，ラテンアメリカ（75.0%）及び北米（50.0%）で高かった。プラセボ群の改善率が高かったラテンアメリカ及び北米の 1 施設を除外した事後解析では，ロジスティック回帰分析による解析では 12 週／中止時における ACR20-CRP 改善率に統計的に有意な差がみられなかったものの，二項分布の正規近似による解析では ASP015K 50 mg 群及び 150 mg 群にプラセボ群との統計的に有意な差がみられた。

ASP015K 50 mg 群及び 150 mg 群では，主要評価項目（50 mg 群のみ）及び複数の副次評価項目で有効性が認められ，これらの効果は投与開始後 12 週間持続した。

表 2.7.6.26-2　12 週／中止時における ACR20-CRP 改善率（LOCF 及び non-responder imputation ［NRI］）（FAS）

	プラセボ + MTX (n=72)	ASP015K 25 mg + MTX (n=66)	ASP015K 50 mg + MTX (n=78)	ASP015K 100 mg + MTX (n=84)	ASP015K 150 mg + MTX (n=78)
レスポンダー (n [%])	32 (44.4)	29 (43.9)	48 (61.5)	39 (46.4)	45 (57.7)
ノンレスポンダー (n [%])	40 (55.6)	37 (56.1)	30 (38.5)	45 (53.6)	33 (42.3)
差 (95% CI)†	--	-0.5 (-17.1, 16.1)	17.1 (1.3, 32.9)	2.0 (-13.7, 17.7)	13.2 (-2.6, 29.1)
P 値†	--	0.952	0.033#	0.804	0.102
オッズ比 (95% CI)‡	--	0.96 (0.49, 1.90)	2.00 (1.04, 3.87)	1.08 (0.57, 2.04)	1.69 (0.88, 3.26)
P 値‡	--	0.193	0.036*	0.379	0.186

--: 該当せず

*P<0.05（ロジスティック回帰モデル），#P<0.05（正規近似）

† レスポンダー割合の差（ASP015K 群−プラセボ群）の P 値及び 95% CI は，二項分布の正規近似を用いた。

‡ オッズ比及び P 値は，投与群，抗 TNF 製剤による前治療の有無及び地理的地域を効果としたロジスティック回帰モデルを用いた。

Source：CL-RA21（5.3.5.1-4）Table 12.3.1.1.1

2.7.6.26.5 薬物動態

1 週から 12 週までの血漿中 ASP015K トラフ濃度の中央値は，ASP015K 25 mg 群 0.575～0.750 ng/mL，50 mg 群 1.160～1.740 ng/mL，100 mg 群 2.600～3.790 ng/mL 及び 150 mg 群 4.370～5.955 ng/mL であった。各週におけるトラフ濃度（中央値）は，投与量増加に伴って上昇した。

2.7.6.26.6 薬力学

ASP015K の投与量増加に伴い, 12 週時（又は中止時）における CD19 リンパ球（CD45+CD3-CD19+）は増加し，CD16/56 リンパ球（CD45+CD3-CD16;56+）は減少した。ASP015K の全群で，12 週時（又は中止時）の IL-6 は減少した。

2.7.6.26.7 安全性

1. 有害事象の概要

ASP015K を投与された患者の 47.7%（146/306 例），プラセボを投与された患者の 47.2%（34/72 例）で有害事象が発現した（表 2.7.6.26-3）。

表 2.7.6.26-3　有害事象の発現状況（SAF）

	プラセボ + MTX (n=72)	ASP015K 25 mg + MTX (n=66)	ASP015K 50 mg + MTX (n=78)	ASP015K 100 mg + MTX (n=84)	ASP015K 150 mg + MTX (n=78)	ASP015K + MTX 合計 (n=306)
有害事象	34 (47.2)	28 (42.4)	39 (50.0)	40 (47.6)	39 (50.0)	146 (47.7)
副作用 [a]	13 (18.1)	13 (19.7)	15 (19.2)	20 (23.8)	17 (21.8)	65 (21.2)
Grade 3 以上の有害事象	1 (1.4)	1 (1.5)	0	3 (3.6)	1 (1.3)	5 (1.6)
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	2 (2.4)	1 (1.3)	3 (1.0)
重篤な副作用 [a]	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
試験中止に至った有害事象	1 (1.4)	0	0	3 (3.6)	4 (5.1)	7 (2.3)
試験中止に至った副作用 [a]	1 (1.4)	0	0	1 (1.2)	3 (3.8)	4 (1.3)

発現例数（割合%）
a：治験担当医師により治験薬との関連性が「たぶん関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された有害事象を副作用とした。
Source：CL-RA21（5.3.5.1-4）Table 12.6.1.1

2. 有害事象及び副作用

ASP015K 群及びプラセボ群ともに，最もよくみられた有害事象は器官別大分類（SOC）「感染症および寄生虫症」の尿路感染であった。SOC「胃腸障害」及び「神経系障害」の発現割合は ASP015K 合計群とプラセボ群で同様であったが, SOC「代謝および栄養障害」の発現割合はプラセボ群（1.4%）よりも ASP015K 合計群（5.9%）で高かった（表 2.7.6.26-4）。有害事象の多くは軽度又は中等度であり，Grade 3 の有害事象は 5 例に 10 件報告された。Grade 4 以上の有害事象はみられなかった。

ASP015K 合計群でプラセボ群よりも 1%以上発現割合が高かった副作用は，尿路感染，上気道感染，帯状疱疹，鼻咽頭炎及び悪心であった（表 2.7.6.26-5）。

重度の感染症（重篤な感染症又は Grade 3 以上の感染症を定義）が ASP015K 群の 3 例に発現した。このうち，ウイルス感染 1 件が治験薬と関連ありとされ，試験中止に至った。

表 2.7.6.26-4　3 例以上に発現した有害事象一覧（SAF）

MedDRA (v14.0) 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ + MTX (n=72)	ASP015K 25 mg + MTX (n=66)	ASP015K 50 mg + MTX (n=78)	ASP015K 100 mg + MTX (n=84)	ASP015K 150 mg + MTX (n=78)	ASP015K + MTX 合計 (n=306)
全体	34 (47.2)	28 (42.4)	39 (50.0)	40 (47.6)	39 (50.0)	146 (47.7)
感染症および寄生虫症						
尿路感染	5 (6.9)	2 (3.0)	5 (6.4)	4 (4.8)	6 (7.7)	17 (5.6)
上気道感染	4 (5.6)	2 (3.0)	3 (3.8)	4 (4.8)	3 (3.8)	12 (3.9)
鼻咽頭炎	2 (2.8)	2 (3.0)	3 (3.8)	1 (1.2)	2 (2.6)	8 (2.6)
気管支炎	2 (2.8)	0	2 (2.6)	1 (1.2)	0	3 (1.0)
帯状疱疹	0	0	0	2 (2.4)	1 (1.3)	3 (1.0)
胃腸障害						
下痢	4 (5.6)	4 (6.1)	2 (2.6)	1 (1.2)	5 (6.4)	12 (3.9)
上腹部痛	2 (2.8)	2 (3.0)	0	2 (2.4)	1 (1.3)	5 (1.6)
悪心	1 (1.4)	2 (3.0)	0	2 (2.4)	1 (1.3)	5 (1.6)
嘔吐	0	2 (3.0)	2 (2.6)	1 (1.2)	0	5 (1.6)
胃炎	0	0	0	2 (2.4)	2 (2.6)	4 (1.3)
腹痛	1 (1.4)	0	0	1 (1.2)	2 (2.6)	3 (1.0)
神経系障害						
頭痛	1 (1.4)	1 (1.5)	4 (5.1)	2 (2.4)	2 (2.6)	9 (2.9)
浮動性めまい	1 (1.4)	2 (3.0)	1 (1.3)	1 (1.2)	1 (1.3)	5 (1.6)
代謝および栄養障害						
高コレステロール血症	1 (1.4)	1 (1.5)	3 (3.8)	2 (2.4)	0	6 (2.0)
高トリグリセリド血症	1 (1.4)	3 (4.5)	0	1 (1.2)	0	4 (1.3)
高脂血症	0	0	2 (2.6)	1 (1.2)	0	3 (1.0)
空腹時血中ブドウ糖不良	0	0	1 (1.3)	1 (1.2)	1 (1.3)	3 (1.0)
臨床検査						
細菌検査陽性	0	1 (1.5)	1 (1.3)	1 (1.2)	1 (1.3)	4 (1.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (1.5)	0	2 (2.4)	0	3 (1.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害						
咳嗽	0	0	2 (2.6)	1 (1.2)	1 (1.3)	4 (1.3)
口腔咽頭痛	1 (1.4)	0	2 (2.6)	0	1 (1.3)	3 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	0	0	2 (2.6)	0	1 (1.3)	3 (1.0)
末梢性浮腫	0	0	0	0	3 (3.8)	3 (1.0)
血液およびリンパ系障害						
貧血	0	1 (1.5)	1 (1.3)	1 (1.2)	0	3 (1.0)
精神障害						
うつ病	0	1 (1.5)	1 (1.3)	1 (1.2)	0	3 (1.0)
不眠症	0	0	0	3 (3.6)	0	3 (1.0)
血管障害						
高血圧	0	0	1 (1.3)	2 (2.4)	1 (1.3)	4 (1.3)

発現例数（割合%）
Source：CL-RA21（5.3.5.1-4）Table 12.6.1.2.1

表 2.7.6.26-5　3 例以上に発現した副作用一覧（SAF）

MedDRA (v14.0) 基本語（PT）	プラセボ + MTX (n=72)	ASP015K 25 mg + MTX (n=66)	ASP015K 50 mg + MTX (n=78)	ASP015K 100 mg + MTX (n=84)	ASP015K 150 mg + MTX (n=78)	ASP015K + MTX 合計 (n=306)
全体	13 (18.1)	13 (19.7)	15 (19.2)	20 (23.8)	17 (21.8)	65 (21.2)
尿路感染	1 (1.4)	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (3.6)	2 (2.6)	8 (2.6)
上気道感染	0	1 (1.5)	2 (2.6)	1 (1.2)	1 (1.3)	5 (1.6)
帯状疱疹	0	0	0	2 (2.4)	1 (1.3)	3 (1.0)
鼻咽頭炎	0	0	1 (1.3)	1 (1.2)	1 (1.3)	3 (1.0)
下痢	1 (1.4)	2 (3.0)	1 (1.3)	1 (1.2)	3 (3.8)	7 (2.3)
上腹部痛	2 (2.8)	1 (1.5)	0	2 (2.4)	1 (1.3)	4 (1.3)
腹痛	1 (1.4)	0	0	1 (1.2)	2 (2.6)	3 (1.0)
悪心	0	2 (3.0)	0	1 (1.2)	0	3 (1.0)
高コレステロール血症	1 (1.4)	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (2.4)	0	4 (1.3)
高トリグリセリド血症	1 (1.4)	3 (4.5)	0	1 (1.2)	0	4 (1.3)

発現例数（割合%）
Source：CL-RA21（5.3.5.1-4）Table 12.6.1.3

3. 死亡及び重篤な有害事象

本試験では，死亡例はなかった。

重篤な有害事象の発現割合は試験全体で 3%未満であり，2 例以上の患者で発現した事象はなかった。ASP015K と関連あり（関連あるかもしれない）と判断された事象は，ウイルス感染のみであった（表 2.7.6.26-6）。

表 2.7.6.26-6　重篤な有害事象一覧

症例番号	年齢 性別	有害事象 [a]	最終投与日 [b]	発現日 [b] 回復日 [b]	転帰	治験薬との関連性
ASP015K 100 mg + MTX						
323300492	65 歳 女性	肺腫瘤	Day 64	Day 58 - [c]	未回復	否定できる
338700144	59 歳 男性	ウイルス感染	Day 13	Day 8 Day 22	回復	関連あるかもしれない
ASP015K 150 mg + MTX						
321700140	60 歳 女性	丹毒	Day 83	Day 92 Day 99	回復	否定できる

a：MedDRA version 14.0 基本語（PT）
b：治験薬投与開始日を Day 1 とした
c：試験期間中に回復せず
Source：CL-RA21（5.3.5.1-4）Appendix 13.2.7.4

4. 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現割合は試験全体で 3%未満であり，2 例以上の患者で発現した事象はなかった（表 2.7.6.26-7）。ASP015K 150 mg 群の関節リウマチ（1 件）は，治験薬と「たぶん関連あり」と判断された。ASP015K 150 mg の 1 例にみられた事象（白血球減少症及び好中球減

少症），並びにプラセボ群の上腹部痛（1 件）は，治験薬と「関連あるかもしれない」と判断された。

表 2.7.6.26-7　投与中止に至った有害事象の一覧（SAF）

MedDRA (v14.0) 基本語（PT）	プラセボ + MTX (n=72)	ASP015K 25 mg + MTX (n=66)	ASP015K 50 mg + MTX (n=78)	ASP015K 100 mg + MTX (n=84)	ASP015K 150 mg + MTX (n=78)	ASP015K + MTX 合計 (n=306)
全体	1 (1.4)	0	0	3 (3.6)	4 (5.1)	7 (2.3)
白血球減少症	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.3)
好中球減少症	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.3)
ウイルス感染	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
関節リウマチ	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.3)
振戦	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.3)
妊娠	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
排尿困難	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.3)
肺腫瘤	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
上腹部痛	1 (1.4)	0	0	0	0	0

発現例数（割合%）
Source：CL-RA21（5.3.5.1-4）Table 12.6.1.12

5. 臨床検査値

12 週時の臨床検査値では，プラセボ群と比較して，ASP015K 群で絶対好中球数及び血小板数の平均値に用量依存的な減少がみられ，クレアチンキナーゼ，血清クレアチニン，乳酸脱水素酵素（LDH），コレステロール及び高比重リポ蛋白（HDL）コレステロールの平均値に用量依存的な増加がみられた。

ASP015K 群の女性患者 7 例及びプラセボ群の女性患者 1 例に中等度の肝機能異常値がみられたが，いずれも次回来院時に回復が確認された。著明な肝機能異常がみられた患者はいなかった。

その他の血液学的検査，血液生化学検査，尿検査及び空腹時脂質パラメータについては，ベースラインからの変化量に ASP015K 群とプラセボ群で大きな違いはなかった。

6. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

バイタルサインのベースラインからの変化量について，ASP015K 群とプラセボ群で大きな違いはなかった。ASP015K 25 mg 群の 1 例に，臨床的に重要な心電図異常がみられ，軽度の有害事象として報告された。ASP015K 100 mg 群の 1 例で妊娠検査が陽性となり，試験中止に至った。

2.7.6.26.8 結論

MTX で効果不十分な中等度及び重度の関節リウマチ患者に対する ASP015K の 12 週間投与により，主要評価項目では 50 mg 群を除きプラセボと比べて有意な改善は認められなかった。しかし，DAS28 等の副次評価項目並びに CRP 及び ESR 等の炎症マーカーでは，用量反応性が示唆される結果が得られた。主要評価項目では実施地域間でプラセボ群の反応性に違いがみられ，特にラテ

ンアメリカにおいて高いプラセボ反応性が認められたことが評価に影響したものと考えられた。なお，ラテンアメリカを除いた解析では，ACR 改善率及び DAS28 に用量反応性がみられ，これはこれまでの試験結果と一致していた。安全性については，新たな問題は認められず，良好な忍容性が示された。本試験結果は，関節リウマチ治療における ASP015K の安全性を裏付けるとともに，ASP015K の高用量における有効性の検討を支持するものであった。

2.7.6.27 海外後期第 2 相試験［CL-RA22］：添付資料番号 5.3.5.1-5

2.7.6.27.1 試験方法

試験の標題：A Phase 2b, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Dose-finding, Multi-center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ASP015K in Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Patients

治験実施施設：欧米 41 施設（米国，ブルガリア，チェコ共和国，ハンガリー，ポーランド，メキシコ）

公表文献：Genovese MC, Greenwald M, Codding C, Zubrzycka-Sienkiewicz A, Kivitz AJ, Wang A, et al. Peficitinib, a JAK inhibitor, in combination with limited conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in the treatment of moderate-to-severe rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol. 2017;69:932-42.

試験期間

試験開始日（最初の来院日）：2012 年 6 月 19 日

試験終了日（最終の来院日）：2013 年 12 月 2 日

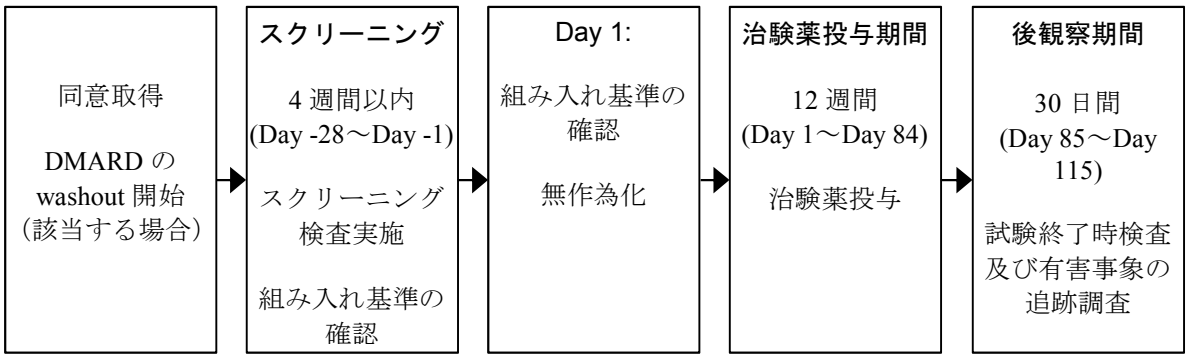
開発のフェーズ：後期第 2 相

目的

中等度及び重度の関節リウマチ患者を対象に，ASP015K の有効性及び安全性を検討する。

試験方法

ASP015K を投与したときの有効性及び安全性を検討するために，DMARD で効果不十分又は忍容性に問題がある中等度及び重度の関節リウマチ患者を対象に，多施設共同，無作為化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間，用量設定，後期第 2 相試験として実施した。4 週間以内のスクリーニング期間の後，ASP015K 25 mg 群，50 mg 群，100 mg 群，150 mg 群又はプラセボ群のいずれかに均等に被験者を割り付け，治験薬を 12 週間 1 日 1 回食後に経口投与した。また，12 週間の治験薬投与期間を完了した被験者は，継続投与試験（海外継続投与試験［CL-RA25］）への移行を可能とした。継続投与試験に移行しない被験者に対してのみ，治験薬投与終了後 30 日間の後観察期を設けた。



被験者数（計画時）

試験組み入れ数として 275 例（各群 55 例）

被験者数設定の根拠

同様の試験デザイン及び患者層で実施した臨床試験の文献データに基づき，プラセボ群の ACR20%改善率を 30%，ASP015K 群の ACR20%改善率を 60%と仮定した。この仮定の下で，いずれかの ASP015K 群とプラセボ群との差を検証するにあたり，両側連続補正カイ二乗検定を用いて検出力 80%を確保するのに必要な被験者数は，有意水準両側 5%として，1 群あたり 55 例と算出された（脱落率を 10%と想定）。

対象被験者・選択基準・除外基準

主な選択基準

- 同意取得時の年齢が 18 歳以上の男女の患者
- スクリーニングの 6 カ月以上前に，米国リウマチ学会（ACR）の 1987 年分類基準によって関節リウマチと診断された患者
- 前治療の DMARD で効果不十分又は忍容性に問題がある患者
- スクリーニング及びベースライン時に，関節リウマチの機能障害度分類（1991 年改訂基準）で Class I，II 又は III に分類される患者
- スクリーニング時の疾患活動性が以下の全ての基準を満たす患者：
  - 調査対象 68 関節（TJC68）中，6 関節以上に疼痛（圧痛）を有する
  - 調査対象 66 関節（SJC66）中，6 関節以上に腫脹を有する
  - CRP が 0.8 mg/dL 以上又は ESR が 28 mm/h 以上である

主な除外基準

- ベースライン測定前 90 日以内に臨床的に問題となる感染症又は疾患の既往がある患者
- 悪性腫瘍（子宮頸癌又は治療に成功した皮膚基底細胞癌又は扁平上皮癌を除く）の既往合併がある患者
- 心不全の既往合併がある患者
- QT 延長症候群の既往合併又はスクリーニング時に QT 間隔の延長が認められた患者
- 治験薬投与開始前 60 日以内に，血漿交換療法を受けた患者

- 治験薬投与開始前 30 日以内に，生又は弱毒化生ウイルスワクチンを接種した患者
- 治験薬投与開始前 28 日以内に，副腎皮質ステロイドの投与を受けた患者
- 治験薬投与開始前 14 日以内に，治療域の狭い CYP3A4 基質である薬物の投与を受けた患者

治験薬

被験薬：ASP015K■ 5 mg，10 mg，30 mg

対照薬：ASP015K プラセボ■

治験薬の用法・用量

1 日 1 回食後に 12 週間経口投与した。また，初回の投与は，ベースライン来院日（Day 1）に実施すべき全ての評価及び検査が終了後，各施設において行った。

試験期間

スクリーニング期間：4 週間以内

治験薬投与期間：12 週間

後観察期間：30 日間

評価項目

1. 有効性

主要評価項目

12 週時における CRP レベルを用いた ACR20%（ACR20-CRP）改善率

副次評価項目

- 12 週時における CRP レベルを用いた ACR50%（ACR50-CRP）改善率
- 12 週時における CRP レベルを用いた ACR70%（ACR70-CRP）改善率
- DAS28-CRP スコアのベースラインから 12 週時までの変化量

2. 薬物動態

各来院時における血漿中 ASP015K 及びその代謝物濃度

3. 薬力学

- IL-6 及び matrix metalloproteinase 3（MMP-3）のベースラインから 2，4，12 週／中止時までの変化量
- リンパ球サブセット検査（CD3，CD4，CD8，CD19 及び CD56/16）のベースラインから 2，12 週／中止時までの変化量

4. 安全性

(1) 全般

有害事象，臨床検査，バイタルサイン（口腔体温，脈拍数，坐位血圧），12 誘導心電図，身体所見

(2) 有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) guidelines Version 4.03 の基準を用いて判定した。

(3) 治験薬との関連性の判定基準

治験担当医師が以下の基準で判定し，「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」のいずれかに該当したものを，治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）と定義した。

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合 ・要因として合併症・基礎疾患や他の薬剤による説明もできる場合 ・投与中止に関する情報が不明確な場合
たぶん関連あり	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合 ・再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快をしめす場合 ・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

統計手法

1. 解析対象集団

- Full analysis set（FAS）：ランダム化され，治験薬を 1 回以上投与された全ての患者を FAS とした。FAS を有効性の解析の主たる解析対象集団とした。
- Per protocol set（PPS）：FAS に含まれる患者のうち，重大な治験実施計画書からの違反がない患者の集団を PPS とした。
- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与が 1 回以上行われている患者の集団を SAF とした。
- 薬物動態解析対象集団（PKAS）：治験薬を 1 回以上服薬し，薬物濃度測定用の試料が 1 時点以上で採取されている患者の集団を PKAS とした。
- 薬力学解析対象集団（PDAS）：薬力学的パラメータを算出するのに充分な量の血液試料が採取されている患者の集団を PDAS とした。

2. 被験者背景及びその他の基準値

被験者背景及びその他のベースラインの値について，投与群ごとに要約した。

3. 有効性

有効性の解析は FAS と PPS について行い，検定結果の解釈は FAS に基づいて行った。PPS に基づく解析は，FAS に基づく検定結果の頑健性を評価する目的で行った。

12 週時における ACR20-CRP 改善率，ACR50-CRP 改善率及び ACR70-CRP 改善率について，レスポンダーの割合，ノンレスポンダーの割合，レスポンダー割合の差，オッズ比及び 95%信頼区間（CI）を算出した。主要な解析は，投与群及び地理的地域（北米，欧州及びラテンアメリカ）を効果としたロジスティック回帰モデルを用いて行った。二項分布の正規近似による追加解析も実施した。

DAS28-CRP スコアのベースラインから 12 週時までの変化量については，要約統計量を算出するとともに，投与群及び地理的地域を固定効果，ベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）を用いて解析した。なお，DAS 28 スコアに欠測がある場合は，LOCF により補完した。

初回 ACR20-CRP，ACR50-CRP 及び ACR70-CRP までの時間については，項目ごとに患者数及び割合を集計した。また，地理的地域ごとに層別化した投与群を主な変数とした Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。

4. 薬物動態

血漿中 ASP015K 及びその代謝物（M1，M2 及び M4）のトラフ濃度の要約統計量を算出した。

5. 薬力学

薬力学の各評価項目について，投与群ごとに要約統計量を算出した。

6. 安全性

有害事象，臨床検査値，バイタルサイン及び 12 誘導心電図について集計を行った。

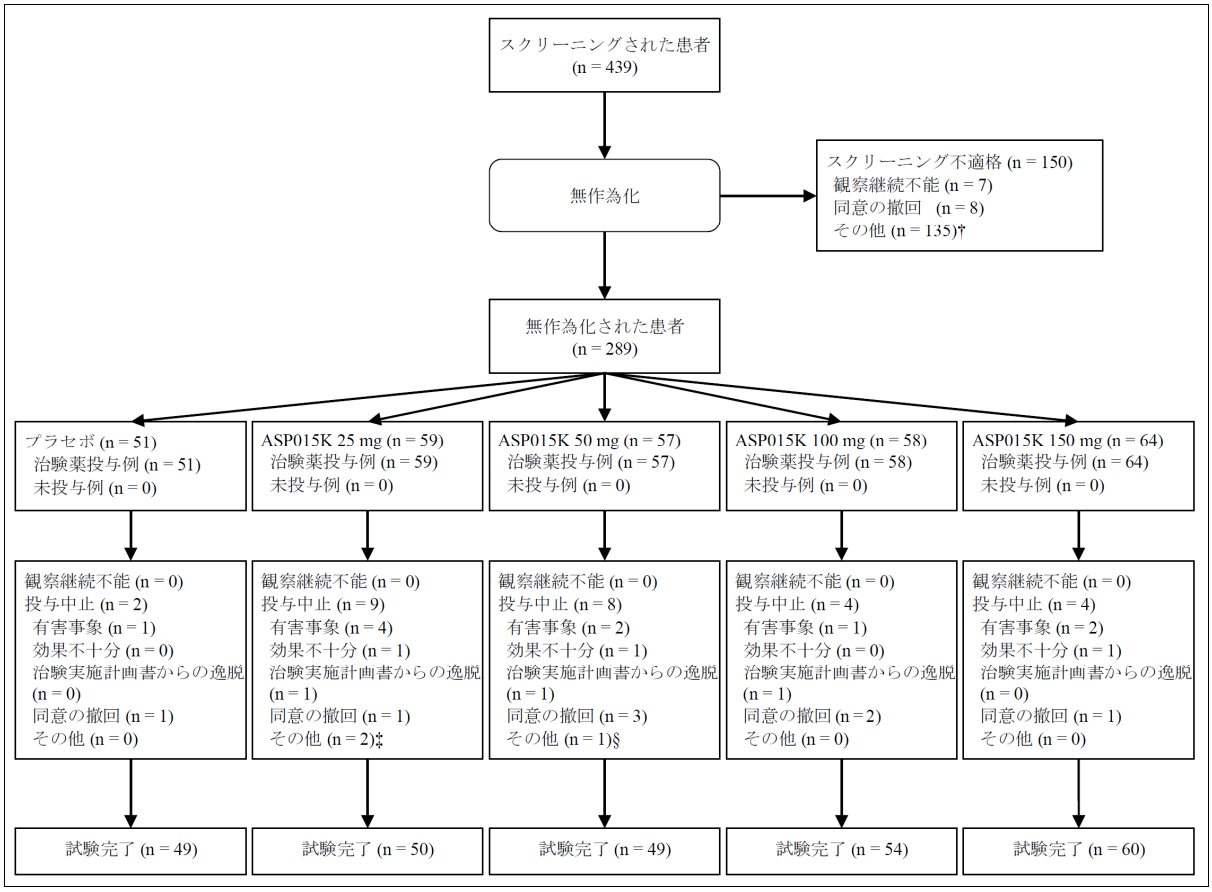
2.7.6.27.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

289 例の患者が無作為化され，全例が治験薬の投与を受けた。治験薬を投与された患者 289 例のうち，27 例（9.3%）が試験を中止した。有害事象による中止（10 例）及び同意の撤回による中止（8 例）が多かった（図 2.7.6.27- 1）。

無作為化された 289 例全例を SAF, FAS 及び PDAS とした。ASP015K を投与された 11 例が PPS から除外された（服薬遵守率が 75%に満たなかった患者 5 例，組み入れ基準を満たしていなかった患者 6 例）。ASP015K を投与された患者全例を PKAS とした。

図 2.7.6.27- 1　患者の内訳



† Patients who signed informed consent but discontinued before randomization are considered screen failures.

‡ Both patients' treatment was interrupted, 1 patient due to adverse event, with plans to restart in open label study, and 1 patient due to antibiotic treatment.

§ Patient was non-compliant with study drug, failed to bring back study medication after multiple reminders and lacked accuracy on patient diary.

Source：CL-RA22（5.3.5.1-5）Table 12.1.1.1，Table 12.1.1.2，Table 12.1.1.3，Appendix 13.2.1.2

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

SAF の大半は女性（82.0%）で，65 歳未満（86.5%），年齢の平均値は 53.9 歳（範囲 : 26～82 歳），白人が 81.7%，非ヒスパニック・ラテン系が 79.9%であった。地域別では，北米が約半数（47.8%）を占め，欧州が 41.2%，ラテンアメリカが 11.1%であった。各投与群の患者背景に大きな違いはなかった（表 2.7.6.27- 1）。

関節リウマチ発症時の年齢の平均値は 43.48 歳で，罹病期間の平均値は 10.43 年であった。大半の患者（86.2%）が DMARDs の治療歴を有していた。ベースライン時の疾患活動性及び関節リウマチの背景は投与群間で類似していた。

表 2.7.6.27- 1　人口統計学的特性（SAF）

項目	プラセボ (n=51)	ASP015K 25 mg (n=59)	ASP015K 50 mg (n=57)	ASP015K 100 mg (n=58)	ASP015K 150 mg (n=64)	ASP015K 合計 (n=238)	合計 (n=289)
性別, n (%)							
男性	9 (17.6)	13 (22.0)	9 (15.8)	7 (12.1)	14 (21.9)	43 (18.1)	52 (18.0)
女性	42 (82.4)	46 (78.0)	48 (84.2)	51 (87.9)	50 (78.1)	195 (81.9)	237 (82.0)
年齢層（歳）, n (%)							
65 歳未満	44 (86.3)	52 (88.1)	52 (91.2)	49 (84.5)	53 (82.8)	206 (86.6)	250 (86.5)
65 歳以上	7 (13.7)	7 (11.9)	5 (8.8)	9 (15.5)	11 (17.2)	32 (13.4)	39 (13.5)
年齢（歳）							
平均値	52.7	52.6	54.8	54.9	54.4	54.2	53.9
（SD）	(12.2)	(10.2)	(10.0)	(11.3)	(12.5)	(11.1)	(11.3)
中央値	55.5	51.7	54.8	56.2	54.9	54.8	55.0
最小値 - 最大値	26 - 75	28 - 70	27 - 77	30 - 80	28 - 82	27 - 82	26 - 82
人種, n (%)							
白人	41 (80.4)	47 (79.7)	45 (78.9)	52 (89.7)	51 (79.7)	195 (81.9)	236 (81.7)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	3 (5.9)	4 (6.8)	1 (1.8)	1 (1.7)	5 (7.8)	11 (4.6)	14 (4.8)
アジア人	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
アメリカインディアン又はアラスカ原住民	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.6)	2 (0.8)	2 (0.7)
ハワイ原住民及び太平洋諸島民	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.6)	2 (0.8)	2 (0.7)
その他	6 (11.8)	7 (11.9)	10 (17.5)	5 (8.6)	6 (9.4)	28 (11.8)	34 (11.8)
民族, n (%)							
ヒスパニック又はラテン系	10 (19.6)	15 (25.4)	13 (22.8)	9 (15.5)	11 (17.2)	48 (20.2)	58 (20.1)
非ヒスパニック又はラテン系	41 (80.4)	44 (74.6)	44 (77.2)	49 (84.5)	53 (82.8)	190 (79.8)	231 (79.9)
地理的地域, n (%)							
北米	24 (47.1)	30 (50.8)	28 (49.1)	27 (46.6)	29 (45.3)	114 (47.9)	138 (47.8)
欧州	21 (41.2)	22 (37.3)	21 (36.8)	27 (46.6)	28 (43.8)	98 (41.2)	119 (41.2)
ラテンアメリカ	6 (11.8)	7 (11.9)	8 (14.0)	4 (6.9)	7 (10.9)	26 (10.9)	32 (11.1)
体重 (kg)							
平均値	75.7	79.5	76.1	78.4	76.5	77.6	77.3
（SD）	(15.2)	(16.9)	(18.9)	(24.3)	(20.9)	(20.4)	(19.5)
中央値	75.00	79.38	73.00	72.00	73.33	73.46	73.89
最小値 - 最大値	45.6 - 112.8	52.0 - 118.3	47.0 - 132.0	43.0 - 144.7	47.0 - 143.3	43.0 - 144.7	43.0 - 144.7
身長 (cm)							
平均値	162.8	165.3	162.1	163.8	165.9	164.4	164.1
（SD）	(8.3)	(8.0)	(8.8)	(9.1)	(9.6)	(9.0)	(8.9)
中央値	162.4	163.8	161.3	162.9	165.8	163.0	163.0
最小値 - 最大値	143 - 176	153 - 185	142 - 190	149 - 192	147 - 185	142 - 192	142 - 192
BMI (kg/m^2)							
平均値	28.6	29.1	29.0	29.0	27.5	28.6	28.6
（SD）	(5.6)	(6.1)	(6.8)	(7.9)	(6.0)	(6.7)	(6.5)
中央値	27.79	28.76	27.44	27.37	26.70	27.59	27.62
最小値 - 最大値	18.4 - 50.0	19.1 - 45.0	17.6 - 45.7	17.9 - 48.5	17.2 - 41.7	17.2 - 48.5	17.2 - 50.0

Source：CL-RA22（5.3.5.1-5）Table 12.1.2.1.1

2.7.6.27.3 治験薬の曝露

各群の治験薬投与期間の平均値はプラセボ群（82.4 日）と ASP015K 群（79.1 日）で類似していた。服薬遵守率は，全ての投与群で 96.0%以上であった。

2.7.6.27.4 有効性

12 週／中止時における ACR20-CRP 改善率（主要評価項目）は, プラセボ群 29.4%, ASP015K 25 mg 群 22.0%, ASP015K 50 mg 群 36.8%, ASP015K 100 mg 群 48.3%, ASP015K 150 mg 群 56.3%であり, 投与群及び地理的地域で補正したロジスティック回帰分析では, ASP015K 150 mg 群でプラセボ群と比べて統計学的に有意な改善が認められた（56.3% vs 29.4%，P=0.001）。また，ASP015K 100 mg 群のレスポンダーの割合は，数値的にプラセボ群よりも高かった（48.3% vs 29.4%，P=0.054）。ASP015K 25 mg 群の ACR20-CRP 改善率は，プラセボ群よりも統計的に有意に低かった（22.0% vs 29.4%，P=0.005）。ACR20-CRP 改善率には，有意な用量反応性が認められた（P<0.001）。二項分布の正規近似による解析では, ASP015K 100 mg 群（プラセボ群との差 18.9 %, P=0.039）及び 150 mg 群（プラセボ群との差 26.8%，P=0.003）でプラセボ群との統計学的な有意差が認められた（表 2.7.6.27- 2）。

Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いた解析を除き，全ての感度分析において，主要な解析と同様に，プラセボ群と ASP015K 25 mg 群並びにプラセボ群と ASP015K 150 mg 群の間に統計学的に有意な差がみられた（ロジスティック回帰モデル）。Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いた解析では，プラセボ群と ASP015K 25 mg 群の間に統計学的に有意な差はみられなかった。サブグループ解析では，いずれのサブグループにおいても統計学的に有意な差はみられなかった。

副次評価項目では, ACR20-CRP 改善までの時間, ACR50-CRP, DAS28-CRP の変化に, ASP015K 100 mg 及び 150 mg の有効性を示唆する結果が得られた。疾患活動性の改善は早期に認められ, 初回 ACR20-CRP 改善までの時間（中央値）は短く，ASP015K 100 mg 及び 150 mg の両群で，4 週時の DAS28-CRP に統計学的に有意な差がみられた。

表 2.7.6.27- 2　12 週／中止時の ACR20-CRP 改善率（LOCF 及び non-responder imputation［NRI］）（FAS）

	プラセボ (n=51)	ASP015K 25 mg (n=59)	ASP015K 50 mg (n=57)	ASP015K 100 mg (n=58)	ASP015K 150 mg (n=64)
レスポンダー (n [%])	15 (29.4)	13 (22.0)	21 (36.8)	28 (48.3)	36 (56.3)
ノンレスポンダー (n [%])	36 (70.6)	46 (78.0)	36 (63.2)	30 (51.7)	28 (43.8)
差 (95% CI)†	--	-7.4 (-23.8, 9.0)	7.4 (-10.3, 25.1)	18.9 (0.9, 36.8)	26.8 (9.4, 44.3)
P 値†	--	0.377	0.411	0.039#	0.003##
オッズ比 (95% CI)‡	--	0.68 (0.28, 1.61)	1.38 (0.61, 3.13)	2.35 (1.06, 5.23)	3.15 (1.44, 6.92)
P 値‡	--	0.005**	0.805	0.054	0.001**

--: 該当せず

**P<0.01（ロジスティック回帰モデル），##P<0.01，#P<0.05（正規近似）

† レスポンダー割合の差（ASP015K 群−プラセボ群）の P 値及び 95% CI は，二項分布の正規近似を用いた。
‡ オッズ比及び P 値は，投与群及び地理的地域を効果としたロジスティック回帰モデルを用いた。
Source：CL-RA22（5.3.5.1-5）Table 12.3.1.1.1

2.7.6.27.5 薬物動態

1 週から 12 週までの血漿中 ASP015K トラフ濃度の中央値は，ASP015K 25 mg 群 0.515～0.690 ng/mL，50 mg 群 1.230～1.795 ng/mL，100 mg 群 2.040～2.675 ng/mL 及び 150 mg 群 3.560～5.260 ng/mL であった。各週におけるトラフ濃度（中央値）は，投与量増加に伴って上昇した。

2.7.6.27.6 薬力学

いずれの ASP015K 群においても，MMP-3，CD3 リンパ球（CD45+CD3+）及び CD4 リンパ球（CD45+CD3+CD4+）に一貫した変化はみられなかった。

プラセボ群と比較して，ASP015K の投与量増加に伴い，CD19 リンパ球（CD45+CD3-CD19+）は増加し，CD16/56 リンパ球（CD45+CD3-CD16;56+）は減少する傾向がみられた。

2.7.6.27.7 安全性

1. 有害事象の概要

ASP015K を投与された患者の 41.6%（99/238 例），プラセボを投与された患者の 43.1%（22/51 例）で有害事象が発現した（表 2.7.6.27- 3）。

表 2.7.6.27- 3　有害事象の発現状況（SAF）

	プラセボ (n=51)	ASP015K 25 mg (n=59)	ASP015K 50 mg (n=57)	ASP015K 100 mg (n=58)	ASP015K 150 mg (n=64)	ASP015K 合計 (n=238)
有害事象	22 (43.1)	22 (37.3)	19 (33.3)	30 (51.7)	28 (43.8)	99 (41.6)
副作用 [a]	9 (17.6)	11 (18.6)	7 (12.3)	19 (32.8)	18 (28.1)	55 (23.1)
Grade 3 以上の有害事象	4 (7.8)	3 (5.1)	1 (1.8)	2 (3.4)	5 (7.8)	11 (4.6)
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	2 (3.9)	2 (3.4)	2 (3.5)	4 (6.9)	2 (3.1)	10 (4.2)
重篤な副作用 [a]	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.4)
投与中止に至った有害事象	0	4 (6.8)	2 (3.5)	1 (1.7)	2 (3.1)	9 (3.8)
投与中止に至った副作用 [a]	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)	1 (1.6)	3 (1.3)

発現例数（割合%）
a：治験担当医師により治験薬との関連性が「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」と判定された有害事象を副作用とした。
Source：CL-RA22（5.3.5.1-5）Table 12.6.1.1

2. 有害事象及び副作用

ASP015K 群で最もよくみられた有害事象は上気道感染（5.5%, 13/238 例）で, 次いで悪心（5.0%, 12/238 例），下痢（3.8%，9/238 例）及び尿路感染（3.4%，8/238 例）であった（表 2.7.6.27- 4）。最もよくみられた器官別大分類（SOC）は，ASP015K 群及びプラセボ群ともに「感染症および寄

生虫症」であり，ASP015K 群 13.4%（32/238 例），プラセボ群 13.7%（7/51 例）であった。SOC「胃腸障害」の発現割合は，プラセボ群（5.9%，3/51 例）よりも ASP015K 群（11.3%，27/238 例）で高かった。有害事象の多くは軽度又は中等度であり，生命を脅かす有害事象又は死に至る有害事象（NCI-CTCAE Grade 4 又は 5）はみられなかった。

試験全体で, 64 例の患者に 89 件の副作用が報告された。ASP015K 群でよくみられた副作用は，上気道感染（4.6%，11/238 例），悪心（4.2%，10/238 例），下痢（2.5%，6/238 例），消化不良（2.1%，5/238 例）及び高コレステロール血症（1.7%，4/238 例）であった（表 2.7.6.27- 5）。

重度の感染症（重篤な感染症又は Grade 3 以上の感染症を定義）が ASP015K 25 mg 群の 1 例（Grade 3 の四肢膿瘍）にみられた。本事象は治験薬との関連性が否定された。

表 2.7.6.27- 4　3 例以上に発現した有害事象一覧（SAF）

MedDRA (v14.0) **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	プラセボ (n=51)	ASP015K 25 mg (n=59)	ASP015K 50 mg (n=57)	ASP015K 100 mg (n=58)	ASP015K 150 mg (n=64)	ASP015K 合計 (n=238)
全体	22 (43.1)	22 (37.3)	19 (33.3)	30 (51.7)	28 (43.8)	99 (41.6)
感染症および寄生虫症						
上気道感染	2 (3.9)	4 (6.8)	0	4 (6.9)	5 (7.8)	13 (5.5)
尿路感染	2 (3.9)	1 (1.7)	0	2 (3.4)	5 (7.8)	8 (3.4)
鼻咽頭炎	0	0	2 (3.5)	1 (1.7)	0	3 (1.3)
胃腸障害						
悪心	0	2 (3.4)	1 (1.8)	3 (5.2)	6 (9.4)	12 (5.0)
下痢	1 (2.0)	4 (6.8)	1 (1.8)	4 (6.9)	0	9 (3.8)
消化不良	1 (2.0)	0	1 (1.8)	2 (3.4)	3 (4.7)	6 (2.5)
嘔吐	1 (2.0)	1 (1.7)	0	1 (1.7)	0	2 (0.8)
臨床検査						
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	2 (3.4)	2 (3.1)	4 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害						
関節リウマチ	1 (2.0)	1 (1.7)	3 (5.3)	0	2 (3.1)	6 (2.5)
滑液嚢腫	0	1 (1.7)	0	2 (3.4)	0	3 (1.3)
神経系障害						
頭痛	1 (2.0)	1 (1.7)	0	4 (6.9)	1 (1.6)	6 (2.5)
浮動性めまい	0	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.7)	0	3 (1.3)
代謝および栄養障害						
高トリグリセリド血症	0	0	1 (1.8)	3 (5.2)	1 (1.6)	5 (2.1)
高コレステロール血症	1 (2.0)	0	2 (3.5)	1 (1.7)	1 (1.6)	4 (1.7)
高脂血症	1 (2.0)	0	0	0	2 (3.1)	2 (0.8)
血管障害						
高血圧	0	1 (1.7)	0	2 (3.4)	1 (1.6)	4 (1.7)

発現例数（割合%）
Source：CL-RA22（5.3.5.1-5）Table 12.6.1.2.1

表 2.7.6.27- 5　2 例以上に発現した副作用一覧（SAF）

MedDRA (v14.0) 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ (n=51)	ASP015K 25 mg (n=59)	ASP015K 50 mg (n=57)	ASP015K 100 mg (n=58)	ASP015K 150 mg (n=64)	ASP015K 合計 (n=238)
全体	9 (17.6)	11 (18.6)	7 (12.3)	19 (32.8)	18 (28.1)	55 (23.1)
感染症および寄生虫症						
上気道感染	1 (2.0)	3 (5.1)	0	3 (5.2)	5 (7.8)	11 (4.6)
尿路感染	1 (2.0)	1 (1.7)	0	1 (1.7)	1 (1.6)	3 (1.3)
胃腸障害						
悪心	0	2 (3.4)	1 (1.8)	2 (3.4)	5 (7.8)	10 (4.2)
下痢	1 (2.0)	3 (5.1)	1 (1.8)	2 (3.4)	0	6 (2.5)
消化不良	1 (2.0)	0	0	2 (3.4)	3 (4.7)	5 (2.1)
臨床検査						
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	1 (1.7)	2 (3.1)	3 (1.3)
代謝および栄養障害						
高コレステロール血症	1 (2.0)	0	2 (3.5)	1 (1.7)	1 (1.6)	4 (1.7)
高トリグリセリド血症	0	0	1 (1.8)	2 (3.4)	0	3 (1.3)
神経系障害						
頭痛	0	0	0	2 (3.4)	0	2 (0.8)
心臓障害						
動悸	0	0	0	2 (3.4)	0	2 (0.8)
皮膚および皮下組織障害						
皮膚病変	0	1 (1.7)	1 (1.8)	0	0	2 (0.8)
血管障害						
高血圧	0	0	0	2 (3.4)	0	2 (0.8)

発現例数（割合%）
Source：CL-RA22（5.3.5.1-5）Table 12.6.1.3

3. 死亡及び重篤な有害事象

本試験では，死亡例はなかった。

試験全体で，12 例の患者に 15 件の重篤な有害事象が報告された。一過性脳虚血発作の 1 件を除き，いずれも治験薬との関連性が否定された（表 2.7.6.27- 6）。2 例以上に発現した事象は一過性脳虚血発作のみであった（計 2 例）。

表 2.7.6.27- 6　重篤な有害事象一覧

症例番号	年齢 性別	有害事象 [a]	最終投与日 [b]	発現日 [b] 回復日 [b]	転帰	治験薬との関連性
プラセボ						
289320205	62 歳 女性	心筋虚血	Day 82	Day 35 Day 38	回復	否定できる
359920267	55 歳 女性	関節脱臼	Day 85	Day 39 Day 52	回復	否定できる
ASP015K 25 mg						
333220237	55 歳 男性	四肢膿瘍	Day 36	Day 40 Day 100	回復	否定できる
361320316	65 歳 女性	関節リウマチ	Day 86	Day 13 Day 22	回復	否定できる
ASP015K 50 mg						
189420417	53 歳 女性	喘息	Day 79	Day 80 Day 86	回復	否定できる
		心房細動		Day 80 Day 86		
338820213	62 歳 女性	喀血	Day 87	Day 83 Day 87	回復	否定できる
ASP015K 100 mg						
289320244	66 歳 女性	一過性脳虚血発作	Day 84	Day 16 Day 20	回復	関連あるかもしれない
323220106	50 歳 男性	心電図異常	Day 87	Day 46 Day 47	回復	否定できる
330620158	66 歳 女性	上腕骨骨折	Day 91	Day 75 Day 82	軽快	否定できる
		一過性脳虚血発作		Day 84 Day 86	回復	
359920218	64 歳 女性	滑液嚢腫	Day 84	Day 48 Day 55	回復	否定できる
ASP015K 150 mg						
029120168	63 歳 女性	心筋梗塞	Day 18	Day 19 Day 20	回復	否定できる
		胸膜痛		Day 24 Day 26		
330020034	54 歳 男性	筋骨格系胸痛	Day 83	Day 71 -[c]	未回復	否定できる

a：MedDRA version 14.0 基本語（PT）

b：治験薬投与開始日を Day 1 とした。

c：試験期間中に回復せず。

患者番号 034520036 に重篤な有害事象（膀胱癌及び直腸癌）が発現したが治療下での発現ではないため本表には含まれない。

Source：CL-RA22（5.3.5.1-5）Appendix 13.2.7.4

4. 投与中止に至った有害事象

試験全体で，9 例の患者に 13 件の投与中止に至った有害事象が報告された。2 例以上に発現した事象は消化不良のみであった（計 2 例）（表 2.7.6.27- 7）。

表 2.7.6.27- 7　投与中止に至った有害事象の一覧（SAF）

MedDRA (v14.0) **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	プラセボ (n=51)	ASP015K 25 mg (n=59)	ASP015K 50 mg (n=57)	ASP015K 100 mg (n=58)	ASP015K 150 mg (n=64)	ASP015K 合計 (n=238)
全体	0	4 (6.8)	2 (3.5)	1 (1.7)	2 (3.1)	9 (3.8)
胃腸障害						
消化不良	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.6)	2 (0.8)
腹部ヘルニア	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.4)
悪心	0	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.4)
嘔吐	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害						
汗腺炎	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.4)
皮膚病変	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.4)
心臓障害						
心筋梗塞	0	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.4)
感染症および寄生虫症						
四肢膿瘍	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.4)
傷害，中毒および処置合併症						
挫傷	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害						
関節リウマチ	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.4)

発現例数（割合%）
Source：CL-RA22（5.3.5.1-5）Table 12.6.1.12

5. 臨床検査値

血液学的検査，血液生化学検査，尿検査及び空腹時脂質パラメータの変動の多くは Grade 1 又は 2 であり，Grade 4 に該当する検査値はなかった。

6. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

バイタルサインのベースラインからの変化量に，ASP015K 群とプラセボ群で大きな違いはなかった。12 週（中止時）に，4 例に臨床的に重要な心電図異常がみられ，その内訳は QT 間隔延長，洞調律，洞性徐脈及び電気軸偏位であった。

2.7.6.27.8 結論

DMARDs で効果不十分又は忍容性に問題がある中等度及び重度の関節リウマチ患者において，ASP015K の 12 週間投与の良好な忍容性及び有効性が示された。本試験結果は，ASP015K の高用量における有効性の検討を支持するものであった。

2.7.6.28 継続投与試験［CL-RAJ2］：添付資料番号 5.3.5.2-1，5.3.5.2-1.1

2.7.6.28.1 試験方法

試験の標題：ASP015K 継続投与試験 －ASP015K 後期第 II 相試験又は第 III 相試験を完了した関節リウマチ患者を対象とした非盲検継続投与試験－

治験実施施設：日本 165 施設，韓国 9 施設，台湾 9 施設

公表文献：なし

試験期間

試験開始日（最初の同意日）：2012 年 6 月 13 日

試験終了日（最終の評価日）：2018 年 5 月 31 日（カットオフ日）

開発のフェーズ：第 3 相

目的

後期第 2 相試験［CL-RAJ1］，第 3 相試験［CL-RAJ3］又は第 3 相試験［CL-RAJ4］を完了した関節リウマチ患者を対象に, ASP015K を長期投与したときの安全性及び有効性について検討する。

なお，本試験は「抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成 18 年 2 月 17 日薬食審査発第 0217001 号）に記載があるように，ASP015K の後期第 2 相試験及び第 3 相試験に参加した患者に対し，実薬提供の救済措置を講じることも目的とした試験である。

試験方法

本試験は，後期第 2 相試験［CL-RAJ1］，第 3 相試験［CL-RAJ3］又は第 3 相試験［CL-RAJ4］を完了した関節リウマチ患者を対象として，多施設共同，非盲検で実施した，後期第 2 相試験［CL-RAJ1］，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］の継続投与試験であった。第 3 相試験［CL-RAJ3］のエタネルセプト群の患者は，本試験に移行しなかった。

選択基準を全て満たし，除外基準に抵触しない患者について，開始用量として ASP015K 100 mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与した。安全性に問題が無く，効果が不十分な患者に対しては 150 mg/日への増量を可能とした。また，治験担当医師の判断で 100 mg/日又は 150 mg/日から 50 mg/日への減量を可能とした。なお，後期第 2 相試験［CL-RAJ1］から移行した患者の開始用量は ASP015K 50 mg であり，移行後に安全性の観点から増量が適切ではなく，50 mg/日の継続投与が関節リウマチ治療上のメリットがあると治験担当医師に判断された場合は 50 mg/日の継続を可能とした。

本試験は, ASP015K の承認時点で終了とするため, 治験薬投与期間は各患者によって異なった。なお，効果が認められないまま漫然と投与が継続されるのを防ぐため，治験担当医師は，来院ごとに有効性・安全性を検討し，継続投与の妥当性について個別に確認し，継続の可否を判断した。

被験者数（計画時）

治験薬投与例として約 800 例

被験者数設定の根拠

被験者数の推定は，ASP015K の先行する後期第 2 相試験［CL-RAJ1］を完了し本試験に参加した被験者（201 例），第 3 相試験［CL-RAJ3］のエタネルセプト群を除く目標被験者数（300 例）及び第 3 相試験［CL-RAJ4］の目標被験者数（510 例）から予想される被験者数を基にした。

対象被験者・選択基準・除外基準

主な選択基準

- 後期第 2 相試験［CL-RAJ1］の治験薬の服薬を規定どおり完了し，かつ 16 週来院時の検査及び評価を完了した患者
- 第 3 相試験［CL-RAJ3］又は第 3 相試験［CL-RAJ4］の治験薬の服薬を規定どおり完了し，かつ 52 週来院時の検査及び評価を完了した患者
- ASP015K の継続投与について患者本人より希望があり，かつ治験担当医師が必要あるいは適切と判断した患者

主な除外基準

- 後期第 2 相試験［CL-RAJ1］の 12 週評価終了時から本試験の治験薬投与開始時までの間に，Biologic DMARD（エタネルセプト，アダリムマブ，ゴリムマブ，インフリキシマブ，トシリズマブ，アバタセプト，リツキシマブ），Non biologic DMARD（メトトレキサート，サラゾスルファピリジン，金製剤，D-ペニシラミン，レフルノミド，ロベンザリット，アクタリット，タクロリムス，ミゾリビン，ブシラミン，イグラチモド，トファシチニブ。ただし，関節リウマチ治療目的以外の外用剤は併用可とした），関節リウマチ治療目的に使用されるその他の薬剤（シクロスポリン，シクロホスファミド，アザチオプリン，ミノマイシン等）又は血漿交換療法による治療を受けた患者
- 第 3 相試験［CL-RAJ3］又は第 3 相試験［CL-RAJ4］の 52 週評価終了時から本試験の治験薬投与開始時までの間に併用禁止薬又は併用禁止療法による治療を受けた患者

治験薬

被験薬：ASP015K■ 10 mg（治験実施計画書第 1.3 版まで），30 mg（治験実施計画書第 1.3 版まで），50 mg，100 mg，150 mg

治験薬の用法・用量

開始用量として ASP015K 100 mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与した。安全性に問題が無く，効果が不十分な患者に対しては 150 mg/日への増量を可能とした。また，治験担当医師の判断で 100 mg/日又は 150 mg/日から 50 mg/日への減量を可能とした。なお，後期第 2 相試験［CL-RAJ1］から移行した患者は開始用量として ASP015K 50 mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与した。移行後に，安全性の観点から増量が適切ではなく，50 mg/日の継続投与が関節リウマチ治療上のメリットがあると治験担当医師に判断された場合は 50 mg/日の継続を可能とした。

試験期間

本試験は，ASP015K が日本，韓国及び台湾のいずれかの一地域で承認される時点まで継続される。

評価項目

1. **有効性**

- 米国リウマチ学会（ACR）20%改善率
- ACR50%改善率
- ACR70%改善率
- Disease Activity Score（DAS）28-C 反応性タンパク（CRP）及び DAS28-赤血球沈降速度（ESR）スコアのベースライン（先行試験のベースライン）からの変化量
- DAS28-CRP スコア< 2.6（DAS28-CRP 寛解）を達成した患者の割合
- 疼痛（圧痛）関節数（68 関節中）のベースラインからの変化量
- 腫脹関節数（66 関節中）のベースラインからの変化量
- 欧州リウマチ学会（EULAR）改善基準判定が Good response に達した患者の割合
- EULAR 改善基準判定が Moderate に達した患者の割合
- EULAR 改善基準判定が Good response あるいは Moderate に達した患者の割合
- ACR/EULAR 寛解を達成した患者の割合
  なお，以下の 4 つの定義を全て満たした場合に ACR/EULAR 寛解とする：疼痛（圧痛）関節数≤ 1，腫脹関節数≤ 1，CRP ≤ 1 mg/dL，患者による疾患活動性の全般的評価 ≤ 1 cm（0-100 mm のビジュアルアナログスケール［VAS］）
- Simplified Disease Activity Index（SDAI）スコア≤ 3.3（SDAI 寛解）を達成した患者の割合
- Functional Assessment of Chronic Illness Therapy（FACIT）-Fatigue スコア（後期第 2 相試験［CL-RAJ1］から移行した患者のみ実施）
- Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire（WPAI）のベースラインからの変化（第 3 相試験［CL-RAJ3］又は第 3 相試験［CL-RAJ4］から移行した患者のみ実施）
- Health Assessment Questionnaire - Disability Index（HAQ-DI）のベースラインからの変化量
- 医師による疾患活動性の全般的評価（VAS）のベースラインからの変化量
- 患者による疾患活動性の全般的評価（VAS）のベースラインからの変化量
- 患者による疼痛評価（VAS）のベースラインからの変化量
- Short form health survey – 36 questions, version 2（SF-36v2®）スコアのベースラインからの変化
- 効果不十分のため治験薬投与を中止した患者の割合

2. **薬力学**

リンパ球サブセット検査（CD3，CD4，CD8，CD16，CD19，CD56，CD56/16）のベースラインからの変化量

3. 安全性

(1) 全般

有害事象，臨床検査，バイタルサイン（体温，脈拍数，坐位血圧），体重，12 誘導心電図，胸部 X 線検査

(2) 有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度の判定は NCI-CTCAE［日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG），2011］に準じて行い，この基準に規定されていない項目については以下の基準を用いて判定し，記録した。

Grade	判定基準
Grade 1（軽度）	軽症；症状がない，又は軽度の症状がある；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない
Grade 2（中等度）	中等症；最小限／局所的／非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade 3（高度）	重症又は医学的に重大であるが，ただちに生命を脅かすものではない；入院又は入院期間の延長を要する；活動不能／動作不能；身の回りの日常生活動作の制限
Grade 4（生命を脅かす，又は活動不能／動作不能となる）	生命を脅かす；緊急処置を要する
Grade 5（死亡）	有害事象による死亡

(3) 治験薬との関連性の判定基準

治験担当医師が以下の基準で判定し，「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」のいずれかに該当したものを，治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）と定義した。

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合 ・要因として合併症・基礎疾患や他の薬剤による説明もできる場合 ・投与中止に関する情報が不明確な場合
たぶん関連あり	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合 ・再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快をしめす場合 ・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

統計手法

1. 解析対象集団

- Full analysis set（FAS）：治験薬を 1 回以上投与され，有効性に関する評価項目が 1 項目でも測定されている被験者の集団を FAS とした。
- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与が 1 回以上行われている被験者の集団を SAF とした。
- 薬力学解析対象集団（PDAS）：治験薬を 1 回以上投与され，薬力学測定用の試料が 1 時点以上で採取されている被験者の集団を PDAS とした。

2. 被験者背景及びその他の基準値

被験者背景及びその他のベースラインの特性について要約した。

3. 有効性

有効性の解析は，FAS について行った。有効性評価項目の結果は，連続変数については，時期ごとに被験者数，平均値，標準偏差，最小値，中央値，最大値に要約し，カテゴリ変数については，頻度と割合によって要約した。性別，年齢並びにその他の被験者背景及びベースラインの特性に対する探索的なサブグループ解析を行った。

4. 薬力学

薬力学の各評価項目について要約統計量を算出した。

5. 安全性

有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，体重及び 12 誘導心電図について集計を行った。

2.7.6.28.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

データカットオフ時点（2018 年 5 月 31 日）で 873 例がスクリーニングを受け，このうち 843 例が治験薬の投与を受けた（後期第 2 相試験［CL-RAJ1］から移行した患者 201 例，第 3 相試験［CL-RAJ3］から移行した患者 225 例，第 3 相試験［CL-RAJ4］から移行した患者 417 例）。609 例（72.2%）が試験を継続中であり，234 例（27.8%）が試験を中止した。主な中止理由は，有害事象（8.5%），その他（6.3%）及び効果不十分（5.9%）であった。有害事象による試験中止は 72 例（8.5%）にみられた（表 2.7.6.28-1）。

治験薬の投与を受けた 843 例全例を SAF とした。また，837 例（99.3%）を FAS，782 例（92.8%）を PDAS とした。

表 2.7.6.28-1　患者の内訳

	CL-RAJ1 (N=201)	CL-RAJ3 (N=225)	CL-RAJ4 (N=417)	合計 (N=843)
試験中止†				
なし	86 (42.8%)	179 (79.6%)	344 (82.5%)	609 (72.2%)
あり	115 (57.2%)	46 (20.4%)	73 (17.5%)	234 (27.8%)
主な中止理由†				
選択基準を満たさなかった又は除外基準に抵触した	0	0	0	0
有害事象	27 (13.4%)	19 (8.4%)	26 (6.2%)	72 (8.5%)
効果不十分	37 (18.4%)	5 (2.2%)	8 (1.9%)	50 (5.9%)
同意の撤回	16 (8.0%)	6 (2.7%)	11 (2.6%)	33 (3.9%)
観察継続不能	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
治験実施計画書からの逸脱	8 (4.0%)	3 (1.3%)	6 (1.4%)	17 (2.0%)
臨床検査値が中止基準に合致した	3 (1.5%)	0	4 (1.0%)	7 (0.8%)
その他	23 (11.4%)	13 (5.8%)	17 (4.1%)	53 (6.3%)

† 治験薬の投与開始から最終投与日までの中止を集計した。
Source：CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.1.1.3.1

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

SAF の 843 例のうち，女性は 619 例（73.4%），男性は 224 例（26.6%）であった。本試験開始時（0 週時）の年齢の平均値は 55.7 歳で，体重の平均値は 59.77 kg であった。実施地域はほとんどの患者で日本（95.6%）であり，その他の患者は第 3 相試験［CL-RAJ3］から移行した韓国（2.3%）又は台湾（2.1%）の患者であった（表 2.7.6.28-2）。

0 週時の CRP の平均値（SD）は，後期第 2 相試験［CL-RAJ1］から移行した患者で 1.889（2.277）mg/dL，第 3 相試験［CL-RAJ3］から移行した患者で 0.576（1.019）mg/dL，第 3 相試験［CL-RAJ4］から移行した患者で 0.541（0.956）mg/dL であった。0 週時の ESR の平均値（SD）は，後期第 2 相試験［CL-RAJ1］から移行した患者で 42.3（24.3）mm/h，第 3 相試験［CL-RAJ3］から移行した患者で 24.3（20.4）mm/h，第 3 相試験［CL-RAJ4］から移行した患者で 24.0（20.1）mm/h であった（表 2.7.6.28-3）。

関節リウマチの病歴を表 2.7.6.28-4 に示した。

表 2.7.6.28-2　人口統計学的特性（SAF）

		CL-RAJ1 (N=201)	CL-RAJ3 (N=225)	CL-RAJ4 (N=417)	合計 (N=843)
性別	男性	43 (21.4%)	61 (27.1%)	120 (28.8%)	224 (26.6%)
	女性	158 (78.6%)	164 (72.9%)	297 (71.2%)	619 (73.4%)
0 週時の年齢（歳）	n	201	225	417	843
	平均値	52.7	55.3	57.3	55.7
	SD	11.3	12.7	11.4	11.9
	最小値	23	23	21	21
	中央値	53.0	57.0	59.0	57.0
	最大値	75	83	84	84
0 週時の年齢層	65 歳未満	168 (83.6%)	160 (71.1%)	295 (70.7%)	623 (73.9%)
	65 歳以上	33 (16.4%)	65 (28.9%)	122 (29.3%)	220 (26.1%)
0 週時の体重（kg）	n	201	225	417	843
	平均値	57.29	61.18	60.21	59.77
	SD	12.02	12.57	13.34	12.90
	最小値	31.5	30.9	36.0	30.9
	中央値	55.10	59.20	58.00	57.70
	最大値	108.0	98.3	118.0	118.0
0 週時の合併症†	なし	34 (16.9%)	31 (13.8%)	67 (16.1%)	132 (15.7%)
	あり	167 (83.1%)	194 (86.2%)	350 (83.9%)	711 (84.3%)
0 週時の併用薬‡	なし	0	0	2 (0.5%)	2 (0.2%)
	あり	201 (100.0%)	225 (100.0%)	415 (99.5%)	841 (99.8%)
0 週時の併用薬（DMARD）	なし	201 (100.0%)	29 (12.9%)	4 (1.0%)	234 (27.8%)
	あり	0	196 (87.1%)	413 (99.0%)	609 (72.2%)
0 週時の併用薬（DMARD）の内訳	MTX	0	136 (60.4%)	413 (99.0%)	549 (65.1%)
	MTX 以外	0	60 (26.7%)	0	60 (7.1%)
	なし	201 (100.0%)	29 (12.9%)	4 (1.0%)	234 (27.8%)
0 週時のステロイドの投与量（プレドニゾロン換算）（mg/日）	0	87 (43.3%)	130 (57.8%)	215 (51.6%)	432 (51.2%)
	0 <- 5	91 (45.3%)	83 (36.9%)	167 (40.0%)	341 (40.5%)
	> 5	23 (11.4%)	12 (5.3%)	35 (8.4%)	70 (8.3%)
実施地域	日本	201 (100.0%)	188 (83.6%)	417 (100.0%)	806 (95.6%)
	韓国	0	19 (8.4%)	0	19 (2.3%)
	台湾	0	18 (8.0%)	0	18 (2.1%)

† 治験薬の初回投与時に治癒していない疾患
‡ 併用薬は，治験薬の初回投与時から最終投与時まで及び有効性の最終評価前に使用された全ての薬剤と定義した。
Source：CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.1.2.1.1.1

表 2.7.6.28-3　0 週時の疾患活動性（SAF）

		CL-RAJ1 (N=201)	CL-RAJ3 (N=225)	CL-RAJ4 (N=417)	合計 (N=843)
疼痛（圧痛）関節数（68関節中）†	n	200	225	417	842
	平均値	10.8	3.2	3.4	5.1
	SD	9.6	5.1	6.0	7.5
	最小値	0	0	0	0
	中央値	8.0	2.0	1.0	2.0
	最大値	52	44	46	52
疼痛（圧痛）関節数（28関節中）†	n	200	225	417	842
	平均値	7.7	2.2	2.2	3.5
	SD	6.5	3.3	3.8	5.1
	最小値	0	0	0	0
	中央値	6.0	1.0	1.0	2.0
	最大値	28	21	26	28
腫脹関節数（66 関節中）†	n	200	225	417	842
	平均値	8.2	2.8	2.6	4.0
	SD	6.8	4.2	3.6	5.3
	最小値	0	0	0	0
	中央値	7.0	1.0	1.0	2.0
	最大値	36	36	22	36
腫脹関節数（28 関節中）†	n	200	225	417	842
	平均値	6.3	2.2	2.0	3.1
	SD	5.3	3.1	2.6	4.0
	最小値	0	0	0	0
	中央値	5.0	1.0	1.0	2.0
	最大値	28	22	19	28
患者による疼痛評価（100 mm VAS）‡	n	200	225	417	842
	平均値	48.73	20.82	19.44	26.77
	SD	27.03	19.77	20.63	25.26
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0
	中央値	48.65	15.00	12.00	17.85
	最大値	98.9	84.0	100.0	100.0
患者による疾患活動性の全般的評価（100 mm VAS）‡	n	200	225	417	842
	平均値	49.28	20.30	19.23	26.66
	SD	26.68	18.98	19.94	24.92
	最小値	1.0	0.0	0.0	0.0
	中央値	48.80	14.00	12.50	17.50
	最大値	99.7	82.5	100.0	100.0
医師による疾患活動性の全般的評価（100 mm VAS）‡	n	200	225	417	842
	平均値	44.91	16.89	16.31	23.26
	SD	24.64	14.44	14.98	21.37
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0
	中央値	41.45	14.50	12.00	17.50
	最大値	100.0	88.0	80.5	100.0
HAQ-DI§	n	200	225	417	842
	平均値	0.86	0.50	0.51	0.59
	SD	0.62	0.52	0.55	0.58
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0
	中央値	0.88	0.38	0.38	0.50
	最大値	2.8	2.8	3.0	3.0

		CL-RAJ1 (N=201)	CL-RAJ3 (N=225)	CL-RAJ4 (N=417)	合計 (N=843)
CRP（mg/dL）¶	n	200	225	416	841
	平均値	1.889	0.576	0.541	0.871
	SD	2.277	1.019	0.956	1.510
	最小値	0.00	0.01	0.01	0.00
	中央値	1.050	0.200	0.155	0.270
	最大値	12.90	7.66	7.25	12.90
	< 1.0	97 (48.5%)	184 (81.8%)	348 (83.7%)	629 (74.8%)
	≥ 1.0	103 (51.5%)	41 (18.2%)	68 (16.3%)	212 (25.2%)
	欠測	1	0	1	2
ESR（mm/h）¶	n	200	225	416	841
	平均値	42.3	24.3	24.0	28.4
	SD	24.3	20.4	20.1	22.6
	最小値	2	0	1	0
	中央値	40.0	18.0	18.0	22.0
	最大値	115	120	114	120
DAS28-CRP†	n	200	225	416	841
	平均値	4.53	2.62	2.53	3.03
	SD	1.42	1.08	1.14	1.46
	最小値	1.1	1.0	1.0	1.0
	中央値	4.54	2.44	2.33	2.73
	最大値	8.2	6.5	6.9	8.2
	≤ 3.2	37 (18.5%)	166 (73.8%)	303 (72.8%)	506 (60.2%)
	3.2 <- 5.1	95 (47.5%)	56 (24.9%)	99 (23.8%)	250 (29.7%)
	> 5.1	68 (34.0%)	3 (1.3%)	14 (3.4%)	85 (10.1%)
	欠測	1	0	1	2
DAS28-ESR†	n	200	224	416	840
	平均値	5.20	3.19	3.11	3.63
	SD	1.44	1.24	1.28	1.58
	最小値	0.7	0.0	0.5	0.0
	中央値	5.30	3.05	2.99	3.43
	最大値	9.0	6.6	7.5	9.0
	≤ 3.2	17 (8.5%)	126 (56.3%)	231 (55.5%)	374 (44.5%)
	3.2 <- 5.1	73 (36.5%)	78 (34.8%)	156 (37.5%)	307 (36.5%)
	> 5.1	110 (55.0%)	20 (8.9%)	29 (7.0%)	159 (18.9%)
	欠測	1	1	1	3

† 値が高いほど疾患活動性が高いことを示す。
‡ VAS スコアの範囲は 0～100 であり，値が高いほど疾患活動性が高いことを示す。
§ HAQ-DI スコアの範囲は 0～3 であり，値が高いほど機能障害が大きいことを示す。
¶ CRP 及び ESR は値が高いほど炎症の程度が重いことを示す。
Source：CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.1.2.2.1.1

表 2.7.6.28-4　関節リウマチの病歴（SAF）

		CL-RAJ1 (N=201)	CL-RAJ3 (N=225)	CL-RAJ4 (N=417)	合計 (N=843)
0 週時の関節リウマチの機能障害度分類（1991 年改訂基準）	Class I	31 (15.4%)	57 (25.4%)	122 (29.3%)	210 (24.9%)
	Class II	145 (72.1%)	157 (70.1%)	262 (62.8%)	564 (67.0%)
	Class III	25 (12.4%)	9 (4.0%)	31 (7.4%)	65 (7.7%)
	Class IV	0	1 (0.4%)	2 (0.5%)	3 (0.4%)
	欠測	0	1	0	1
先行試験のベースライン時の関節リウマチの機能障害度分類（1991 年改訂基準)	Class I	32 (15.9%)	41 (18.2%)	83 (19.9%)	156 (18.5%)
	Class II	145 (72.1%)	169 (75.1%)	290 (69.5%)	604 (71.6%)
	Class III	24 (11.9%)	15 (6.7%)	44 (10.6%)	83 (9.8%)
0 週時の関節リウマチの病期･進行度の分類	Stage I	29 (14.4%)	38 (17.0%)	30 (7.2%)	97 (11.5%)
	Stage II	69 (34.3%)	100 (44.6%)	238 (57.1%)	407 (48.3%)
	Stage III	66 (32.8%)	42 (18.8%)	114 (27.3%)	222 (26.4%)
	Stage IV	37 (18.4%)	44 (19.6%)	35 (8.4%)	116 (13.8%)
	欠測	0	1	0	1
先行試験のベースライン時の関節リウマチの病期・進行度の分類	Stage I	33 (16.4%)	40 (17.8%)	28 (6.7%)	101 (12.0%)
	Stage II	65 (32.3%)	98 (43.6%)	248 (59.5%)	411 (48.8%)
	Stage III	67 (33.3%)	45 (20.0%)	115 (27.6%)	227 (26.9%)
	Stage IV	36 (17.9%)	42 (18.7%)	26 (6.2%)	104 (12.3%)
先行試験のベースライン時の関節リウマチの罹病期間（年）†	n	201	225	417	843
	平均値	7.30	8.71	4.26	6.17
	SD	6.09	7.24	2.97	5.56
	最小値	0.5	0.4	0.4	0.4
	中央値	5.28	7.04	3.53	4.73
	最大値	35.8	34.9	10.1	35.8
関節リウマチの罹病期間（年）の 5 年ごとの分類	< 5	94 (46.8%)	87 (38.7%)	258 (61.9%)	439 (52.1%)
	≥ 5	107 (53.2%)	138 (61.3%)	159 (38.1%)	404 (47.9%)
関節リウマチの罹病期間（年）の 1 年ごとの分類	< 1	12 (6.0%)	20 (8.9%)	61 (14.6%)	93 (11.0%)
	1 -< 5	82 (40.8%)	67 (29.8%)	197 (47.2%)	346 (41.0%)
	5 -< 10	54 (26.9%)	52 (23.1%)	156 (37.4%)	262 (31.1%)
	≥ 10	53 (26.4%)	86 (38.2%)	3 (0.7%)	142 (16.8%)
先行試験のベースライン時の前治療（MTX）	あり	180 (89.6%)	201 (89.3%)	417 (100.0%)	798 (94.7%)
	なし	21 (10.4%)	24 (10.7%)	0	45 (5.3%)
先行試験のベースライン時の前治療（MTX）の最高用量（mg/週）	n	177	160	417	754
	平均値	9.40	10.58	9.85	9.90
	SD	3.05	3.42	2.94	3.09
	最小値	2.0	4.0	2.0	2.0
	中央値	8.00	10.00	10.00	10.00
	最大値	17.5	20.0	16.0	20.0
先行試験のベースライン時の前治療（MTX）の効果	効果あり	76 (42.2%)	17 (10.6%)	0	93 (12.3%)
	効果不十分	97 (53.9%)	142 (88.8%)	417 (100.0%)	656 (86.7%)
	不明	7 (3.9%)	1 (0.6%)	0	8 (1.1%)
	欠測	21	65	0	86
先行試験のベースライン時の前治療（MTX）の忍容性	不忍容	56 (31.1%)	42 (26.3%)	0	98 (12.9%)
	忍容	118 (65.6%)	118 (73.8%)	417 (100.0%)	653 (86.3%)
	不明	6 (3.3%)	0	0	6 (0.8%)
	欠測	21	65	0	86

		CL-RAJ1 (N=201)	CL-RAJ3 (N=225)	CL-RAJ4 (N=417)	合計 (N=843)
0 週時の MTX の用量（mg/週）	n	0	132	405	537
	平均値		10.67	9.50	9.79
	SD		3.44	3.07	3.20
	最小値		2.0	2.0	2.0
	中央値		10.00	9.00	10.00
	最大値		20.0	16.0	20.0
0 週時の MTX の用量（mg/週）の分類	0	201 (100.0%)	93 (41.3%)	12 (2.9%)	306 (36.3%)
	0 <- 8	0	40 (17.8%)	202 (48.4%)	242 (28.7%)
	8 <- 12	0	59 (26.2%)	157 (37.6%)	216 (25.6%)
	> 12	0	33 (14.7%)	46 (11.0%)	79 (9.4%)
先行試験のベースライン時の前治療（MTX 以外の Non biologic DMARD）	あり	143 (71.1%)	182 (80.9%)	238 (57.1%)	563 (66.8%)
	なし	58 (28.9%)	43 (19.1%)	179 (42.9%)	280 (33.2%)
先行試験のベースライン時の前治療（抗 TNF DMARD）	あり	51 (25.4%)	25 (11.1%)	65 (15.6%)	141 (16.7%)
	なし	150 (74.6%)	200 (88.9%)	352 (84.4%)	702 (83.3%)
先行試験のベースライン時の前治療（Biologic DMARD）	あり	59 (29.4%)	31 (13.8%)	79 (18.9%)	169 (20.0%)
	なし	142 (70.6%)	194 (86.2%)	338 (81.1%)	674 (80.0%)
先行試験のベースライン時の前治療（Biologic DMARD）の効果	効果あり	41 (69.5%)	15 (48.4%)	78 (98.7%)	134 (79.3%)
	効果不十分	16 (27.1%)	16 (51.6%)	0	32 (18.9%)
	不明	2 (3.4%)	0	1 (1.3%)	3 (1.8%)
	欠測	142	194	338	674
先行試験のベースライン時の過去に使用した Biologic DMARD-IR	なし	183 (91.0%)	209 (92.9%)	416 (99.8%)	808 (95.8%)
	あり	18 (9.0%)	16 (7.1%)	1 (0.2%)	35 (4.2%)
先行試験のベースライン時の前治療（Biologic DMARD）の数	0	142 (70.6%)	194 (86.2%)	338 (81.1%)	674 (80.0%)
	1	43 (21.4%)	22 (9.8%)	67 (16.1%)	132 (15.7%)
	2	11 (5.5%)	8 (3.6%)	9 (2.2%)	28 (3.3%)
	≥ 3	5 (2.5%)	1 (0.4%)	3 (0.7%)	9 (1.1%)
先行試験のベースライン時の前治療（DMARD［Biologic DMARD を含む］）の数	0	2 (1.0%)	0	0	2 (0.2%)
	1	53 (26.4%)	36 (16.0%)	148 (35.5%)	237 (28.1%)
	2	97 (48.3%)	126 (56.0%)	199 (47.7%)	422 (50.1%)
	≥ 3	49 (24.4%)	63 (28.0%)	70 (16.8%)	182 (21.6%)

† 関節リウマチの罹病期間（年）は，（先行試験のスクリーニング来院日−関節リウマチ発現日+ 1）/ 365.25 として算出した。
Source：CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.1.3.1.1

2.7.6.28.3 治験薬の曝露

治験薬投与期間の平均値は，第 3 相試験［CL-RAJ3］から移行した患者（17.92 カ月）及び第 3 相試験［CL-RAJ4］から移行した患者（16.16 カ月）と比較して後期第 2 相試験［CL-RAJ1］から移行した患者（41.64 カ月）で長かった（表 2.7.6.28-5）。服薬遵守率の平均値は 96.98%であった。

表 2.7.6.28-5　治験薬の曝露（SAF）

		CL-RAJ1 (N=201)	CL-RAJ3 (N=225)	CL-RAJ4 (N=417)	合計 (N=843)
投与期間（月）†	n	201	225	417	843
	平均値	41.64	17.92	16.16	22.70
	SD	24.60	7.28	8.01	17.39
	最小値	0.5	0.9	0.1	0.1
	中央値	51.06	18.43	15.34	18.20
	最大値	70.7	32.1	33.1	70.7
カテゴリ別投与期間†	0 - 1 カ月	2 (1.0%)	1 (0.4%)	4 (1.0%)	7 (0.8%)
	1 <- 3 カ月	2 (1.0%)	7 (3.1%)	11 (2.6%)	20 (2.4%)
	3 <- 6 カ月	13 (6.5%)	9 (4.0%)	17 (4.1%)	39 (4.6%)
	6 <- 12 カ月	24 (11.9%)	29 (12.9%)	123 (29.5%)	176 (20.9%)
	12 <- 24 カ月	27 (13.4%)	135 (60.0%)	171 (41.0%)	333 (39.5%)
	24 <- 36 カ月	15 (7.5%)	44 (19.6%)	91 (21.8%)	150 (17.8%)
	36 <- 48 カ月	11 (5.5%)	0	0	11 (1.3%)
	48 <- 60 カ月	38 (18.9%)	0	0	38 (4.5%)
	60 <- 72 カ月	69 (34.3%)	0	0	69 (8.2%)
	> 72 カ月	0	0	0	0
CL-RAJ2 の開始用量の投与期間（月）‡	n	201	225	417	843
	平均値	10.41	13.06	12.41	12.10
	SD	18.07	8.62	8.71	11.65
	最小値	0.5	0.9	0.1	0.1
	中央値	1.87	13.37	11.07	9.69
	最大値	70.7	32.0	32.9	70.7
カテゴリ別 CL-RAJ2 の開始用量の投与期間‡	0 - 1 カ月	83 (41.3%)	11 (4.9%)	27 (6.5%)	121 (14.4%)
	1 <- 3 カ月	44 (21.9%)	35 (15.6%)	61 (14.6%)	140 (16.6%)
	3 <- 6 カ月	12 (6.0%)	22 (9.8%)	25 (6.0%)	59 (7.0%)
	6 <- 12 カ月	18 (9.0%)	32 (14.2%)	112 (26.9%)	162 (19.2%)
	12 <- 24 カ月	18 (9.0%)	99 (44.0%)	131 (31.4%)	248 (29.4%)
	24 <- 36 カ月	3 (1.5%)	26 (11.6%)	61 (14.6%)	90 (10.7%)
	36 <- 48 カ月	5 (2.5%)	0	0	5 (0.6%)
	48 <- 60 カ月	7 (3.5%)	0	0	7 (0.8%)
	60 <- 72 カ月	11 (5.5%)	0	0	11 (1.3%)
	> 72 カ月	0	0	0	0

† 治験薬の投与期間は，最終投与日−初回投与日+ 1 として算出した。
‡ 治験薬の初回投与（後期第 2 相試験［CL-RAJ1］から移行した患者は ASP015K 50 mg，第 3 相試験［CL-RAJ3］又は第 3 相試験［CL-RAJ4］から移行した患者は ASP015K 100 mg）から最初の用量変更までの期間
Source：CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.2.1.1.1

2.7.6.28.4 有効性

1. ACR20%改善率

ACR20%改善率は試験期間を通して維持され, 0 週時で 71.6%, 24 週時で 82.1%, 48 週時で 85.7%, 72 週時で 85.4%，96 週時で 84.3%，120 週時で 83.0%，投与終了時（LOCF）で 78.9%であった。第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］から移行した患者では，ACR20%改善率は試験期間を通して維持された。後期第 2 相試験［CL-RAJ1］から移行した患者では，試験デザインの違いなどから ACR20%改善率は 0 週時で 29.5%であったが，その後改善し，試験期間を通して維持された（投与終了時［LOCF］で 64.7%）（表 2.7.6.28-6）。

表 2.7.6.28-6　ACR20%改善率の推移（FAS）

	CL-RAJ1		CL-RAJ3		CL-RAJ4		合計	
	N	レスポンダー n (%)	N	レスポンダー n (%)	N	レスポンダー n (%)	N	レスポンダー n (%)
0 週†	200	59 (29.5%)	223	184 (82.5%)	412	355 (86.2%)	835	598 (71.6%)
12 週	198	109 (55.1%)	218	177 (81.2%)	408	347 (85.0%)	824	633 (76.8%)
24 週	187	119 (63.6%)	207	177 (85.5%)	394	351 (89.1%)	788	647 (82.1%)
36 週	172	117 (68.0%)	199	166 (83.4%)	342	319 (93.3%)	713	602 (84.4%)
48 週	163	124 (76.1%)	183	155 (84.7%)	285	262 (91.9%)	631	541 (85.7%)
60 週	157	115 (73.2%)	162	133 (82.1%)	227	205 (90.3%)	546	453 (83.0%)
72 週	150	116 (77.3%)	131	115 (87.8%)	178	161 (90.4%)	459	392 (85.4%)
84 週	140	107 (76.4%)	107	86 (80.4%)	146	131 (89.7%)	393	324 (82.4%)
96 週	137	107 (78.1%)	72	61 (84.7%)	116	106 (91.4%)	325	274 (84.3%)
108 週	133	103 (77.4%)	38	30 (78.9%)	78	73 (93.6%)	249	206 (82.7%)
120 週	130	102 (78.5%)	20	19 (95.0%)	44	40 (90.9%)	194	161 (83.0%)
132 週	126	100 (79.4%)	6	5 (83.3%)	16	13 (81.3%)	148	118 (79.7%)
144 週	120	100 (83.3%)	-	-	-	-	120	100 (83.3%)
192 週	111	92 (82.9%)	-	-	-	-	111	92 (82.9%)
240 週	95	75 (78.9%)	-	-	-	-	95	75 (78.9%)
288 週	38	27 (71.1%)	-	-	-	-	38	27 (71.1%)
投与終了時（LOCF）	201	130 (64.7%)	224	172 (76.8%)	412	358 (86.9%)	837	660 (78.9%)

- : データなし
† 後期第 2 相試験［CL-RAJ1］の 16 週/試験終了（後観察）来院日と同日とし，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］の 52 週来院日と同日又は 52 週来院日から 28 日以内とした。
Source : CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.3.1.1.1.1

2. ACR50%改善率

ACR50%改善率は試験期間を通して維持され, 0 週時で 52.1%, 24 週時で 62.1%, 48 週時で 66.7%, 72 週時で 67.8%，96 週時で 64.0%，120 週時で 59.3%，投与終了時（LOCF）で 61.4%であった。第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］から移行した患者では，ACR50%改善率は試験期間を通して維持された。後期第 2 相試験［CL-RAJ1］から移行した患者では，試験デザインの違いなどから ACR50%改善率は 0 週時で 8.5%であったが，その後改善し，試験期間を通して維持された（投与終了時［LOCF］で 45.3%）（表 2.7.6.28-7）。

表 2.7.6.28-7　ACR50%改善率の推移（FAS）

	CL-RAJ1		CL-RAJ3		CL-RAJ4		合計	
	N	レスポンダー n (%)	N	レスポンダー n (%)	N	レスポンダー n (%)	N	レスポンダー n (%)
0 週†	200	17 (8.5%)	223	140 (62.8%)	412	278 (67.5%)	835	435 (52.1%)
12 週	198	56 (28.3%)	218	131 (60.1%)	408	275 (67.4%)	824	462 (56.1%)
24 週	187	69 (36.9%)	207	132 (63.8%)	394	288 (73.1%)	788	489 (62.1%)
36 週	172	71 (41.3%)	199	130 (65.3%)	342	254 (74.3%)	713	455 (63.8%)
48 週	163	79 (48.5%)	183	124 (67.8%)	285	218 (76.5%)	631	421 (66.7%)
60 週	157	77 (49.0%)	162	104 (64.2%)	227	176 (77.5%)	546	357 (65.4%)
72 週	150	83 (55.3%)	131	89 (67.9%)	178	139 (78.1%)	459	311 (67.8%)
84 週	140	73 (52.1%)	107	70 (65.4%)	146	105 (71.9%)	393	248 (63.1%)
96 週	137	75 (54.7%)	72	46 (63.9%)	116	87 (75.0%)	325	208 (64.0%)
108 週	133	75 (56.4%)	38	26 (68.4%)	78	60 (76.9%)	249	161 (64.7%)
120 週	130	73 (56.2%)	20	14 (70.0%)	44	28 (63.6%)	194	115 (59.3%)
132 週	126	75 (59.5%)	6	5 (83.3%)	16	12 (75.0%)	148	92 (62.2%)
144 週	120	76 (63.3%)	-	-	-	-	120	76 (63.3%)
192 週	111	70 (63.1%)	-	-	-	-	111	70 (63.1%)
240 週	95	58 (61.1%)	-	-	-	-	95	58 (61.1%)
288 週	38	18 (47.4%)	-	-	-	-	38	18 (47.4%)
投与終了時（LOCF）	201	91 (45.3%)	224	127 (56.7%)	412	296 (71.8%)	837	514 (61.4%)

- : データなし
† 後期第 2 相試験［CL-RAJ1］の 16 週/試験終了（後観察）来院日と同日とし，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］の 52 週来院日と同日又は 52 週来院日から 28 日以内とした。
Source : CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.3.1.2.1.1

3. ACR70%改善率

ACR70%改善率は試験期間を通して維持され, 0 週時で 34.7%, 24 週時で 40.5%, 48 週時で 43.1%, 72 週時で 42.7%，96 週時で 40.3%，120 週時で 38.7%，投与終了時（LOCF）で 42.7%であった。第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］から移行した患者では，ACR70%改善率は試験期間を通して維持された。後期第 2 相試験［CL-RAJ1］から移行した患者では，試験デザインの違いなどから ACR70%改善率は 0 週時で 3.5%であったが，その後改善し，試験期間を通して維持された（投与終了時［LOCF］で 30.3%）（表 2.7.6.28-8）。

表 2.7.6.28-8　ACR70%改善率の推移（FAS）

	CL-RAJ1		CL-RAJ3		CL-RAJ4		合計	
	N	レスポンダー n (%)	N	レスポンダー n (%)	N	レスポンダー n (%)	N	レスポンダー n (%)
0 週†	200	7 (3.5%)	223	94 (42.2%)	412	189 (45.9%)	835	290 (34.7%)
12 週	198	24 (12.1%)	218	88 (40.4%)	408	188 (46.1%)	824	300 (36.4%)
24 週	187	32 (17.1%)	207	84 (40.6%)	394	203 (51.5%)	788	319 (40.5%)
36 週	172	39 (22.7%)	199	84 (42.2%)	342	174 (50.9%)	713	297 (41.7%)
48 週	163	41 (25.2%)	183	77 (42.1%)	285	154 (54.0%)	631	272 (43.1%)
60 週	157	38 (24.2%)	162	75 (46.3%)	227	122 (53.7%)	546	235 (43.0%)
72 週	150	40 (26.7%)	131	58 (44.3%)	178	98 (55.1%)	459	196 (42.7%)
84 週	140	41 (29.3%)	107	44 (41.1%)	146	75 (51.4%)	393	160 (40.7%)
96 週	137	41 (29.9%)	72	32 (44.4%)	116	58 (50.0%)	325	131 (40.3%)
108 週	133	47 (35.3%)	38	21 (55.3%)	78	40 (51.3%)	249	108 (43.4%)
120 週	130	46 (35.4%)	20	9 (45.0%)	44	20 (45.5%)	194	75 (38.7%)
132 週	126	46 (36.5%)	6	4 (66.7%)	16	10 (62.5%)	148	60 (40.5%)
144 週	120	44 (36.7%)	-	-	-	-	120	44 (36.7%)
192 週	111	49 (44.1%)	-	-	-	-	111	49 (44.1%)
240 週	95	42 (44.2%)	-	-	-	-	95	42 (44.2%)
288 週	38	16 (42.1%)	-	-	-	-	38	16 (42.1%)
投与終了時（LOCF）	201	61 (30.3%)	224	83 (37.1%)	412	213 (51.7%)	837	357 (42.7%)

- : データなし
† 後期第 2 相試験［CL-RAJ1］の 16 週/試験終了（後観察）来院日と同日とし，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］の 52 週来院日と同日又は 52 週来院日から 28 日以内とした。
Source : CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.3.1.3.1.1

4. DAS28-CRP スコア

DAS28-CRP スコアの先行試験のベースラインからの平均変化量は試験期間を通して維持され，0 週時で−2.26, 24 週時で−2.62, 48 週時で−2.78, 72 週時で−2.83, 96 週時で−2.82, 120 週時で−2.65，投与終了時（LOCF）で−2.65 であった。第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］から移行した患者では，DAS28-CRP スコアの先行試験のベースラインからの平均変化量は試験期間を通して維持された。後期第 2 相試験［CL-RAJ1］から移行した患者では，試験デザインの違いなどから DAS28-CRP スコアの先行試験のベースラインからの平均変化量は 0 週時で−0.71 であったが，その後改善し，試験期間を通して維持された（投与終了時［LOCF］で−2.09）。

DAS28-CRP 寛解率（DAS28-CRP スコア< 2.6 を達成した患者の割合）は試験期間を通して維持され，0 週時で 45.4%，24 週時で 52.1%，48 週時で 57.9%，72 週時で 61.0%，96 週時で 62.8%，120 週時で 61.3%，投与終了時（LOCF）で 55.9%であった。

5. DAS28-ESR スコア

DAS28-ESR スコアの先行試験のベースラインからの平均変化量は試験期間を通して維持され，0 週時で−2.29, 24 週時で−2.67, 48 週時で−2.84, 72 週時で−2.90, 96 週時で−2.90, 120 週時で−2.69，投与終了時（LOCF）で−2.69 であった。第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］から移行した患者では，DAS28-ESR スコアの先行試験のベースラインからの平均変化量は試験期間を通して維持された。後期第 2 相試験［CL-RAJ1］から移行した患者では，試験デザインの違い

などからDAS28-ESRスコアの先行試験のベースラインからの平均変化量は0週時で−0.70であったが，その後改善し，試験期間を通して維持された（投与終了時［LOCF］で−2.10）。

DAS28-ESR寛解率（DAS28-ESRスコア< 2.6を達成した患者の割合）は試験期間を通して維持され，0週時で28.1%，24週時で34.2%，48週時で38.4%，72週時で43.4%，96週時で39.9%，120週時で33.5%，投与終了時（LOCF）で38.1%であった。

6. ACR/EULAR寛解率

ACR/EULAR寛解率は試験期間を通して維持され，0週時で16.3%，24週時で20.5%，48週時で25.0%，72週時で24.6%，96週時で24.3%，120週時で18.0%，投与終了時（LOCF）で23.6%であった。

7. SDAI寛解率

SDAI寛解率（SDAIスコア≤3.3を達成した患者の割合）は試験期間を通して維持され，0週時で23.6%, 24週時で29.2%, 48週時で33.5%, 72週時で35.7%, 96週時で32.0%, 120週時で25.8%，投与終了時（LOCF）で31.6%であった。

2.7.6.28.5 薬力学

投与終了時（LOCF）における先行試験別の$CD3^+$，$CD8^+$，$CD4^+$，$CD16^+$又は$CD56^+$及び$CD19^+$リンパ球数の先行試験のベースラインからの平均変化量はそれぞれ−200.059～−284.990，−58.128～−89.763，−130.932～−184.143，−25.058～−41.394及び−11.016～−30.152 cells/μLであった。

2.7.6.28.6 安全性

1. 有害事象の概要

有害事象は757例（89.8%），副作用は586例（69.5%）にみられた（表2.7.6.28-9）。有害事象の多くは，Grade 1（軽度）又はGrade 2（中等度）であった。

表 2.7.6.28-9　有害事象の発現状況（SAF）

	CL-RAJ1 (N=201)	CL-RAJ3 (N=225)	CL-RAJ4 (N=417)	合計 (N=843)
有害事象	193 (96.0%)	201 (89.3%)	363 (87.1%)	757 (89.8%)
副作用†	172 (85.6%)	148 (65.8%)	266 (63.8%)	586 (69.5%)
死亡	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
重篤な有害事象	49 (24.4%)	40 (17.8%)	49 (11.8%)	138 (16.4%)
重篤な副作用†	19 (9.5%)	27 (12.0%)	30 (7.2%)	76 (9.0%)
Grade 3 以上の有害事象	68 (33.8%)	51 (22.7%)	70 (16.8%)	189 (22.4%)
投与中止に至った有害事象	39 (19.4%)	19 (8.4%)	29 (7.0%)	87 (10.3%)
投与中止に至った副作用†	22 (10.9%)	12 (5.3%)	21 (5.0%)	55 (6.5%)
投与中止に至った重篤な有害事象	20 (10.0%)	12 (5.3%)	18 (4.3%)	50 (5.9%)
投与中止に至った重篤な副作用†	9 (4.5%)	8 (3.6%)	13 (3.1%)	30 (3.6%)
減量に至った有害事象	4 (2.0%)	7 (3.1%)	5 (1.2%)	16 (1.9%)
減量に至った副作用†	4 (2.0%)	7 (3.1%)	5 (1.2%)	16 (1.9%)
休薬に至った有害事象	77 (38.3%)	71 (31.6%)	147 (35.3%)	295 (35.0%)
休薬に至った副作用†	63 (31.3%)	61 (27.1%)	120 (28.8%)	244 (28.9%)

発現例数（割合%）
† 治験担当医師により治験薬との関連性が「たぶん関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された有害事象及び関連性が判定されなかった有害事象を副作用とした。
Source：CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.1.1

2. 有害事象及び副作用

5%以上の患者に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（39.7%），関節リウマチ（12.5%），帯状疱疹（11.7%），インフルエンザ（9.5%），気管支炎（8.1%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（7.8%），挫傷（7.0%），高血圧（6.8%），咽頭炎（6.6%），齲歯（6.0%），上気道感染（6.0%），便秘（5.8%），膀胱炎（5.6%），胃腸炎（5.6%），背部痛（5.0%）及び咳嗽（5.0%）であった（表 2.7.6.28-10）。

5%以上の患者に発現した副作用は，鼻咽頭炎（24.4%），帯状疱疹（11.5%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（5.5%），気管支炎（5.3%），インフルエンザ（5.2%）及び上気道感染（5.1%）であった（表 2.7.6.28-11）。

表 2.7.6.28-10　有害事象一覧（SAF）

MedDRA version 11.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	CL-RAJ1 (N=201)	CL-RAJ3 (N=225)	CL-RAJ4 (N=417)	合計 (N=843)
全体	193 (96.0%)	201 (89.3%)	363 (87.1%)	757 (89.8%)
血液およびリンパ系障害	18 (9.0%)	11 (4.9%)	19 (4.6%)	48 (5.7%)
鉄欠乏性貧血	6 (3.0%)	3 (1.3%)	8 (1.9%)	17 (2.0%)
貧血	7 (3.5%)	3 (1.3%)	4 (1.0%)	14 (1.7%)
リンパ球減少症	3 (1.5%)	3 (1.3%)	5 (1.2%)	11 (1.3%)
白血球減少症	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)	4 (0.5%)
リンパ節炎	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
小球性貧血	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
好中球減少症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
汎血球減少症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
リンパ増殖性障害	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
心臓障害	14 (7.0%)	4 (1.8%)	5 (1.2%)	23 (2.7%)
動悸	4 (2.0%)	0	2 (0.5%)	6 (0.7%)
頻脈	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.4%)
心室性期外収縮	2 (1.0%)	0	1 (0.2%)	3 (0.4%)
狭心症	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	2 (0.2%)
不整脈	2 (1.0%)	0	0	2 (0.2%)
心房細動	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	2 (0.2%)
心不全	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	2 (0.2%)
急性心筋梗塞	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
第一度房室ブロック	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
心拡大	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
冠動脈狭窄	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
心筋梗塞	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
心筋虚血	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
洞性不整脈	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
発作性頻脈	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
心室性頻脈	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
先天性，家族性および遺伝性障害	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
先天性舌小帯短縮症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
耳および迷路障害	16 (8.0%)	10 (4.4%)	11 (2.6%)	37 (4.4%)
耳鳴	3 (1.5%)	4 (1.8%)	3 (0.7%)	10 (1.2%)
回転性めまい	4 (2.0%)	4 (1.8%)	2 (0.5%)	10 (1.2%)
頭位性回転性めまい	3 (1.5%)	0	2 (0.5%)	5 (0.6%)
耳痛	3 (1.5%)	0	1 (0.2%)	4 (0.5%)
難聴	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
メニエール病	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
混合性難聴	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
老人性難聴	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
片耳難聴	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
耳垢栓塞	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
耳そう痒症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
突発難聴	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
耳管狭窄	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
内分泌障害	1 (0.5%)	1 (0.4%)	2 (0.5%)	4 (0.5%)
副腎機能不全	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
クッシング様	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	CL-RAJ1 (N=201)	CL-RAJ3 (N=225)	CL-RAJ4 (N=417)	合計 (N=843)
副甲状腺機能亢進症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
ステロイド離脱症候群	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
眼障害	31 (15.4%)	20 (8.9%)	43 (10.3%)	94 (11.2%)
白内障	4 (2.0%)	4 (1.8%)	10 (2.4%)	18 (2.1%)
眼乾燥	11 (5.5%)	1 (0.4%)	4 (1.0%)	16 (1.9%)
結膜炎	4 (2.0%)	2 (0.9%)	6 (1.4%)	12 (1.4%)
眼精疲労	2 (1.0%)	0	4 (1.0%)	6 (0.7%)
アレルギー性結膜炎	3 (1.5%)	1 (0.4%)	2 (0.5%)	6 (0.7%)
角膜炎	3 (1.5%)	1 (0.4%)	2 (0.5%)	6 (0.7%)
眼瞼炎	2 (1.0%)	2 (0.9%)	1 (0.2%)	5 (0.6%)
結膜出血	3 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	5 (0.6%)
緑内障	1 (0.5%)	2 (0.9%)	2 (0.5%)	5 (0.6%)
眼瞼浮腫	1 (0.5%)	0	2 (0.5%)	3 (0.4%)
網膜剥離	1 (0.5%)	0	2 (0.5%)	3 (0.4%)
網膜裂孔	1 (0.5%)	0	2 (0.5%)	3 (0.4%)
強膜炎	0	1 (0.4%)	2 (0.5%)	3 (0.4%)
角膜障害	2 (1.0%)	1 (0.4%)	0	3 (0.4%)
霰粒腫	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
結膜沈着物	2 (1.0%)	0	0	2 (0.2%)
飛蚊症	0	0	2 (0.5%)	2 (0.2%)
点状角膜炎	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
眼そう痒症	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
潰瘍性角膜炎	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	2 (0.2%)
眼の異常感	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
閉塞隅角緑内障	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
アレルギー性眼瞼炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
眼瞼痙攣	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
嚢下白内障	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
角膜上皮欠損	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
角膜びらん	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
眼瞼紅斑	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
眼出血	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
乾性角結膜炎	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
黄斑変性	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
眼充血	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
高眼圧症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
光視症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
後嚢部混濁	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
網膜静脈閉塞	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
霧視	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
硝子体混濁	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
結膜充血	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
眼瞼そう痒症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
眼窩脂肪ヘルニア	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
胃腸障害	107 (53.2%)	77 (34.2%)	116 (27.8%)	300 (35.6%)
齲歯	18 (9.0%)	12 (5.3%)	21 (5.0%)	51 (6.0%)
便秘	20 (10.0%)	11 (4.9%)	18 (4.3%)	49 (5.8%)
悪心	11 (5.5%)	8 (3.6%)	13 (3.1%)	32 (3.8%)
下痢	16 (8.0%)	6 (2.7%)	9 (2.2%)	31 (3.7%)
歯周炎	12 (6.0%)	6 (2.7%)	11 (2.6%)	29 (3.4%)
胃炎	11 (5.5%)	7 (3.1%)	7 (1.7%)	25 (3.0%)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	CL-RAJ1 (N=201)	CL-RAJ3 (N=225)	CL-RAJ4 (N=417)	合計 (N=843)
口内炎	9 (4.5%)	8 (3.6%)	8 (1.9%)	25 (3.0%)
逆流性食道炎	8 (4.0%)	6 (2.7%)	7 (1.7%)	21 (2.5%)
上腹部痛	7 (3.5%)	6 (2.7%)	6 (1.4%)	19 (2.3%)
嘔吐	6 (3.0%)	4 (1.8%)	6 (1.4%)	16 (1.9%)
歯周病	6 (3.0%)	5 (2.2%)	4 (1.0%)	15 (1.8%)
裂孔ヘルニア	5 (2.5%)	3 (1.3%)	2 (0.5%)	10 (1.2%)
口唇炎	4 (2.0%)	2 (0.9%)	3 (0.7%)	9 (1.1%)
消化不良	3 (1.5%)	3 (1.3%)	3 (0.7%)	9 (1.1%)
歯肉炎	3 (1.5%)	3 (1.3%)	3 (0.7%)	9 (1.1%)
胃不快感	6 (3.0%)	1 (0.4%)	2 (0.5%)	9 (1.1%)
腹痛	1 (0.5%)	3 (1.3%)	4 (1.0%)	8 (0.9%)
結腸ポリープ	6 (3.0%)	0	2 (0.5%)	8 (0.9%)
胃潰瘍	4 (2.0%)	3 (1.3%)	1 (0.2%)	8 (0.9%)
萎縮性胃炎	2 (1.0%)	3 (1.3%)	3 (0.7%)	8 (0.9%)
腸炎	3 (1.5%)	0	4 (1.0%)	7 (0.8%)
歯痛	2 (1.0%)	3 (1.3%)	2 (0.5%)	7 (0.8%)
胃ポリープ	1 (0.5%)	0	5 (1.2%)	6 (0.7%)
痔核	2 (1.0%)	0	4 (1.0%)	6 (0.7%)
びらん性胃炎	2 (1.0%)	2 (0.9%)	1 (0.2%)	5 (0.6%)
歯肉腫脹	0	1 (0.4%)	4 (1.0%)	5 (0.6%)
大腸炎	3 (1.5%)	0	0	3 (0.4%)
十二指腸潰瘍	0	2 (0.9%)	1 (0.2%)	3 (0.4%)
口腔内潰瘍形成	0	1 (0.4%)	2 (0.5%)	3 (0.4%)
腹部不快感	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
腹部膨満	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	2 (0.2%)
下腹部痛	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	2 (0.2%)
虚血性大腸炎	2 (1.0%)	0	0	2 (0.2%)
腸憩室	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	2 (0.2%)
口内乾燥	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
胃腸障害	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
消化管穿孔	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
腸管虚血	0	2 (0.9%)	0	2 (0.2%)
過敏性腸症候群	0	0	2 (0.5%)	2 (0.2%)
歯冠周囲炎	0	2 (0.9%)	0	2 (0.2%)
肛門周囲炎	0	0	2 (0.5%)	2 (0.2%)
腹膜炎	0	0	2 (0.5%)	2 (0.2%)
心窩部不快感	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
痔出血	0	0	2 (0.5%)	2 (0.2%)
クローン病	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
十二指腸穿孔	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
小腸炎	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
便失禁	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
鼓腸	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
食中毒	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
出血性胃潰瘍	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
歯肉退縮	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
舌炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
舌痛	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
大腸穿孔	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
食道炎	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	CL-RAJ1 (N=201)	CL-RAJ3 (N=225)	CL-RAJ4 (N=417)	合計 (N=843)
消化性潰瘍	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
直腸炎	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
唾液腺結石	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
埋伏歯	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
歯の脱落	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
上部消化管出血	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
口唇水疱	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
胃異形成	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
胃腸粘膜障害	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
歯状態不良	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
腸管嚢胞	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
全身障害および投与局所様態	20 (10.0%)	14 (6.2%)	21 (5.0%)	55 (6.5%)
発熱	8 (4.0%)	4 (1.8%)	5 (1.2%)	17 (2.0%)
末梢性浮腫	4 (2.0%)	3 (1.3%)	4 (1.0%)	11 (1.3%)
胸痛	3 (1.5%)	4 (1.8%)	2 (0.5%)	9 (1.1%)
倦怠感	1 (0.5%)	0	5 (1.2%)	6 (0.7%)
悪寒	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	2 (0.2%)
顔面痛	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
疲労	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
疼痛	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
適用部位刺激感	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
胸部不快感	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
異常感	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
高熱	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
治癒不良	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
インフルエンザ様疾患	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
浮腫	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
末梢冷感	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
腋窩痛	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
粘膜びらん	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
肝胆道系障害	12 (6.0%)	13 (5.8%)	21 (5.0%)	46 (5.5%)
肝機能異常	6 (3.0%)	8 (3.6%)	14 (3.4%)	28 (3.3%)
脂肪肝	3 (1.5%)	4 (1.8%)	5 (1.2%)	12 (1.4%)
胆石症	3 (1.5%)	1 (0.4%)	0	4 (0.5%)
胆管結石	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
胆道仙痛	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
肝障害	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
免疫系障害	5 (2.5%)	2 (0.9%)	5 (1.2%)	12 (1.4%)
季節性アレルギー	4 (2.0%)	1 (0.4%)	3 (0.7%)	8 (0.9%)
アナフィラキシーショック	0	1 (0.4%)	2 (0.5%)	3 (0.4%)
動物アレルギー	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
感染症および寄生虫症	158 (78.6%)	140 (62.2%)	260 (62.4%)	558 (66.2%)
鼻咽頭炎	109 (54.2%)	79 (35.1%)	147 (35.3%)	335 (39.7%)
帯状疱疹	31 (15.4%)	25 (11.1%)	43 (10.3%)	99 (11.7%)
インフルエンザ	32 (15.9%)	14 (6.2%)	34 (8.2%)	80 (9.5%)
気管支炎	28 (13.9%)	19 (8.4%)	21 (5.0%)	68 (8.1%)
咽頭炎	20 (10.0%)	7 (3.1%)	29 (7.0%)	56 (6.6%)
上気道感染	23 (11.4%)	11 (4.9%)	17 (4.1%)	51 (6.0%)
膀胱炎	16 (8.0%)	13 (5.8%)	18 (4.3%)	47 (5.6%)
胃腸炎	22 (10.9%)	11 (4.9%)	14 (3.4%)	47 (5.6%)
肺炎	5 (2.5%)	8 (3.6%)	8 (1.9%)	21 (2.5%)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	CL-RAJ1 (N=201)	CL-RAJ3 (N=225)	CL-RAJ4 (N=417)	合計 (N=843)
口腔ヘルペス	7 (3.5%)	9 (4.0%)	4 (1.0%)	20 (2.4%)
中耳炎	7 (3.5%)	2 (0.9%)	7 (1.7%)	16 (1.9%)
足部白癬	3 (1.5%)	5 (2.2%)	8 (1.9%)	16 (1.9%)
副鼻腔炎	7 (3.5%)	3 (1.3%)	5 (1.2%)	15 (1.8%)
ヘリコバクター感染	4 (2.0%)	2 (0.9%)	6 (1.4%)	12 (1.4%)
鼻炎	7 (3.5%)	2 (0.9%)	1 (0.2%)	10 (1.2%)
爪囲炎	0	1 (0.4%)	7 (1.7%)	8 (0.9%)
扁桃炎	5 (2.5%)	2 (0.9%)	1 (0.2%)	8 (0.9%)
単純ヘルペス	3 (1.5%)	2 (0.9%)	2 (0.5%)	7 (0.8%)
尿路感染	1 (0.5%)	2 (0.9%)	4 (1.0%)	7 (0.8%)
蜂巣炎	2 (1.0%)	2 (0.9%)	2 (0.5%)	6 (0.7%)
毛包炎	2 (1.0%)	1 (0.4%)	3 (0.7%)	6 (0.7%)
ウイルス性胃腸炎	2 (1.0%)	0	4 (1.0%)	6 (0.7%)
急性副鼻腔炎	3 (1.5%)	0	2 (0.5%)	5 (0.6%)
気管支肺炎	1 (0.5%)	0	4 (1.0%)	5 (0.6%)
皮膚感染	2 (1.0%)	2 (0.9%)	1 (0.2%)	5 (0.6%)
皮下組織膿瘍	2 (1.0%)	2 (0.9%)	1 (0.2%)	5 (0.6%)
外陰部腟カンジダ症	2 (1.0%)	0	3 (0.7%)	5 (0.6%)
慢性副鼻腔炎	3 (1.5%)	1 (0.4%)	0	4 (0.5%)
麦粒腫	3 (1.5%)	1 (0.4%)	0	4 (0.5%)
爪真菌症	0	1 (0.4%)	3 (0.7%)	4 (0.5%)
腎盂腎炎	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)	4 (0.5%)
ウイルス感染	1 (0.5%)	0	3 (0.7%)	4 (0.5%)
感染性腸炎	2 (1.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	4 (0.5%)
白癬感染	0	0	4 (1.0%)	4 (0.5%)
急性扁桃炎	1 (0.5%)	0	2 (0.5%)	3 (0.4%)
皮膚真菌感染	1 (0.5%)	0	2 (0.5%)	3 (0.4%)
骨髄炎	0	2 (0.9%)	1 (0.2%)	3 (0.4%)
急性腎盂腎炎	3 (1.5%)	0	0	3 (0.4%)
歯肉感染	1 (0.5%)	0	2 (0.5%)	3 (0.4%)
気管支拡張症	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
眼感染	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
陰部ヘルペス	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
食道カンジダ症	2 (1.0%)	0	0	2 (0.2%)
口腔カンジダ症	0	0	2 (0.5%)	2 (0.2%)
外耳炎	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
歯髄炎	0	0	2 (0.5%)	2 (0.2%)
歯膿瘍	0	0	2 (0.5%)	2 (0.2%)
細菌性肺炎	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
レンサ球菌感染	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
気道感染	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
トリコフィトン感染症	2 (1.0%)	0	0	2 (0.2%)
菌血症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
体部白癬	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
乳房膿瘍	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
気管支肺アスペルギルス症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
感染性結膜炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
感染性皮膚炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
憩室炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
耳感染	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	CL-RAJ1 (N=201)	CL-RAJ3 (N=225)	CL-RAJ4 (N=417)	合計 (N=843)
丹毒	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
せつ	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
手足口病	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
B 型肝炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
感染	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
ヘルペス性角膜炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
喉頭炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
肝膿瘍	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
細菌性髄膜炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
伝染性軟属腫	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
急性中耳炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
慢性中耳炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
扁桃周囲膿瘍	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
百日咳	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
毛巣嚢胞	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
肺結核	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
膿皮症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
膿疱性皮疹	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
敗血症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
股部白癬	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
マイコプラズマ性気管気管支炎	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
ウイルス性咽頭炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
外陰部膿瘍	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
創傷感染	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
尿路性敗血症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
歯感染	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
咽頭扁桃炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
カンピロバクター感染	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
歯肉膿瘍	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
皮膚カンジダ	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
ヘリコバクター性胃炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
腰筋膿瘍	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
細菌感染	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
マイコプラズマ感染	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
爪感染	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
非定型マイコバクテリア感染	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
ウイルス性腸炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
化膿	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
細菌性角膜炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
軟部組織感染	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
感染性脊椎炎	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
ダニ皮膚炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
耳帯状疱疹	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
播種性帯状疱疹	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
細菌性膀胱炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
細菌性腸炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
細菌性扁桃炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
クリプトコッカス性肺炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
傷害，中毒および処置合併症	60 (29.9%)	42 (18.7%)	69 (16.5%)	171 (20.3%)
挫傷	21 (10.4%)	13 (5.8%)	25 (6.0%)	59 (7.0%)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	CL-RAJ1 (N=201)	CL-RAJ3 (N=225)	CL-RAJ4 (N=417)	合計 (N=843)
足骨折	8 (4.0%)	1 (0.4%)	6 (1.4%)	15 (1.8%)
関節捻挫	9 (4.5%)	2 (0.9%)	4 (1.0%)	15 (1.8%)
熱傷	4 (2.0%)	4 (1.8%)	3 (0.7%)	11 (1.3%)
節足動物刺傷	3 (1.5%)	0	6 (1.4%)	9 (1.1%)
腱断裂	5 (2.5%)	1 (0.4%)	3 (0.7%)	9 (1.1%)
歯牙破折	3 (1.5%)	5 (2.2%)	1 (0.2%)	9 (1.1%)
脊椎圧迫骨折	3 (1.5%)	1 (0.4%)	3 (0.7%)	7 (0.8%)
動物咬傷	3 (1.5%)	0	3 (0.7%)	6 (0.7%)
節足動物咬傷	1 (0.5%)	1 (0.4%)	4 (1.0%)	6 (0.7%)
凍瘡	5 (2.5%)	1 (0.4%)	0	6 (0.7%)
転倒・転落	4 (2.0%)	0	2 (0.5%)	6 (0.7%)
肋骨骨折	2 (1.0%)	1 (0.4%)	3 (0.7%)	6 (0.7%)
擦過傷	3 (1.5%)	2 (0.9%)	1 (0.2%)	6 (0.7%)
創傷	3 (1.5%)	3 (1.3%)	0	6 (0.7%)
橈骨骨折	2 (1.0%)	1 (0.4%)	2 (0.5%)	5 (0.6%)
処置による疼痛	2 (1.0%)	3 (1.3%)	0	5 (0.6%)
足関節部骨折	2 (1.0%)	1 (0.4%)	0	3 (0.4%)
上腕骨骨折	1 (0.5%)	0	2 (0.5%)	3 (0.4%)
皮下血腫	2 (1.0%)	0	1 (0.2%)	3 (0.4%)
脛骨骨折	2 (1.0%)	1 (0.4%)	0	3 (0.4%)
腰椎骨折	0	0	3 (0.7%)	3 (0.4%)
皮膚裂傷	1 (0.5%)	2 (0.9%)	0	3 (0.4%)
靭帯損傷	1 (0.5%)	0	2 (0.5%)	3 (0.4%)
熱中症	0	0	3 (0.7%)	3 (0.4%)
圧迫骨折	0	2 (0.9%)	0	2 (0.2%)
医療機器破損	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
大腿骨頚部骨折	2 (1.0%)	0	0	2 (0.2%)
裂傷	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
膝蓋骨骨折	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
骨盤骨折	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
頚部損傷	2 (1.0%)	0	0	2 (0.2%)
背部損傷	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
外傷性脳出血	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
鎖骨骨折	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
椎骨脱臼	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
大腿骨骨折	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
腓骨骨折	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
坐骨骨折	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
仙骨骨折	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
手骨折	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
損傷	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
筋損傷	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
手首関節骨折	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
口腔内損傷	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
胸椎骨折	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
筋挫傷	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
創合併症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
上肢骨折	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
咽頭損傷	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
下肢骨折	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
四肢圧挫損傷	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	CL-RAJ1 (N=201)	CL-RAJ3 (N=225)	CL-RAJ4 (N=417)	合計 (N=843)
臨床検査	56 (27.9%)	42 (18.7%)	76 (18.2%)	174 (20.6%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	26 (12.9%)	14 (6.2%)	26 (6.2%)	66 (7.8%)
リンパ球数減少	6 (3.0%)	3 (1.3%)	16 (3.8%)	25 (3.0%)
肝機能検査異常	6 (3.0%)	4 (1.8%)	5 (1.2%)	15 (1.8%)
白血球数減少	4 (2.0%)	3 (1.3%)	7 (1.7%)	14 (1.7%)
血中クレアチニン増加	3 (1.5%)	4 (1.8%)	1 (0.2%)	8 (0.9%)
血圧上昇	3 (1.5%)	0	3 (0.7%)	6 (0.7%)
体重増加	3 (1.5%)	0	3 (0.7%)	6 (0.7%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5%)	2 (0.9%)	2 (0.5%)	5 (0.6%)
血中コレステロール増加	0	3 (1.3%)	2 (0.5%)	5 (0.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5%)	2 (0.9%)	1 (0.2%)	4 (0.5%)
血中トリグリセリド増加	2 (1.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	4 (0.5%)
血中尿酸増加	1 (0.5%)	2 (0.9%)	0	3 (0.4%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.4%)
低比重リポ蛋白増加	0	1 (0.4%)	2 (0.5%)	3 (0.4%)
血中 β-D-グルカン増加	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.4%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.4%)	2 (0.5%)	3 (0.4%)
血中アミラーゼ増加	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	2 (0.2%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	2 (0.2%)
C-反応性蛋白増加	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
胸部 X 線異常	0	0	2 (0.5%)	2 (0.2%)
糸球体濾過率減少	0	0	2 (0.5%)	2 (0.2%)
好中球数減少	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
血小板数減少	0	0	2 (0.5%)	2 (0.2%)
前立腺特異性抗原増加	0	0	2 (0.5%)	2 (0.2%)
体重減少	0	0	2 (0.5%)	2 (0.2%)
白血球数増加	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	2 (0.2%)
血小板数増加	0	2 (0.9%)	0	2 (0.2%)
肝酵素上昇	0	2 (0.9%)	0	2 (0.2%)
細胞マーカー増加	2 (1.0%)	0	0	2 (0.2%)
血中重炭酸塩増加	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
血圧低下	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
心電図 ST 部分	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
心電図 T 波逆転	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
顆粒球数減少	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
尿中血陽性	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
ヘモグロビン減少	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
高比重リポ蛋白増加	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
脂質異常	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
脂質増加	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
尿蛋白	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
視野検査異常	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
尿中蛋白陽性	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
筋酵素上昇	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
細菌検査陽性	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
インフルエンザ血清学的検査	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
尿中細菌検出	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
血中尿酸異常	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
便潜血陽性	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
ヘリコバクター・ピロリ検出試験陽性	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	CL-RAJ1 (N=201)	CL-RAJ3 (N=225)	CL-RAJ4 (N=417)	合計 (N=843)
代謝および栄養障害	27 (13.4%)	19 (8.4%)	25 (6.0%)	71 (8.4%)
高脂血症	8 (4.0%)	4 (1.8%)	6 (1.4%)	18 (2.1%)
脂質異常症	4 (2.0%)	5 (2.2%)	6 (1.4%)	15 (1.8%)
糖尿病	4 (2.0%)	3 (1.3%)	2 (0.5%)	9 (1.1%)
高コレステロール血症	4 (2.0%)	3 (1.3%)	1 (0.2%)	8 (0.9%)
高尿酸血症	3 (1.5%)	1 (0.4%)	3 (0.7%)	7 (0.8%)
脱水	3 (1.5%)	0	1 (0.2%)	4 (0.5%)
食欲不振	0	0	2 (0.5%)	2 (0.2%)
耐糖能障害	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
高カルシウム血症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
高血糖	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
高カリウム血症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
高トリグリセリド血症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
低カルシウム血症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
低リン酸血症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
食欲減退	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
高アミラーゼ血症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
石灰沈着性関節周囲炎	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
2 型糖尿病	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
筋骨格系および結合組織障害	89 (44.3%)	59 (26.2%)	102 (24.5%)	250 (29.7%)
関節リウマチ	47 (23.4%)	21 (9.3%)	37 (8.9%)	105 (12.5%)
背部痛	17 (8.5%)	8 (3.6%)	17 (4.1%)	42 (5.0%)
変形性脊椎炎	9 (4.5%)	4 (1.8%)	3 (0.7%)	16 (1.9%)
骨粗鬆症	3 (1.5%)	1 (0.4%)	9 (2.2%)	13 (1.5%)
筋痙縮	6 (3.0%)	1 (0.4%)	5 (1.2%)	12 (1.4%)
筋骨格硬直	5 (2.5%)	2 (0.9%)	5 (1.2%)	12 (1.4%)
筋肉痛	3 (1.5%)	3 (1.3%)	5 (1.2%)	11 (1.3%)
骨関節炎	3 (1.5%)	4 (1.8%)	4 (1.0%)	11 (1.3%)
椎間板突出	5 (2.5%)	3 (1.3%)	3 (0.7%)	11 (1.3%)
腰部脊柱管狭窄症	4 (2.0%)	1 (0.4%)	4 (1.0%)	9 (1.1%)
腱鞘炎	2 (1.0%)	2 (0.9%)	3 (0.7%)	7 (0.8%)
四肢痛	1 (0.5%)	0	5 (1.2%)	6 (0.7%)
関節痛	1 (0.5%)	1 (0.4%)	3 (0.7%)	5 (0.6%)
関節炎	0	2 (0.9%)	3 (0.7%)	5 (0.6%)
筋骨格痛	2 (1.0%)	2 (0.9%)	1 (0.2%)	5 (0.6%)
頚部痛	1 (0.5%)	2 (0.9%)	2 (0.5%)	5 (0.6%)
関節周囲炎	1 (0.5%)	3 (1.3%)	1 (0.2%)	5 (0.6%)
滑液嚢腫	1 (0.5%)	1 (0.4%)	3 (0.7%)	5 (0.6%)
脊椎すべり症	2 (1.0%)	1 (0.4%)	2 (0.5%)	5 (0.6%)
結節性変形性関節炎	1 (0.5%)	2 (0.9%)	0	3 (0.4%)
肩回旋筋腱板症候群	2 (1.0%)	1 (0.4%)	0	3 (0.4%)
筋骨格系胸痛	1 (0.5%)	0	2 (0.5%)	3 (0.4%)
滑液包炎	0	2 (0.9%)	0	2 (0.2%)
側腹部痛	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
骨壊死	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
顎痛	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
シェーグレン症候群	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
脊柱管狭窄症	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	2 (0.2%)
顎関節症候群	2 (1.0%)	0	0	2 (0.2%)
足変形	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
椎間板障害	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	CL-RAJ1 (N=201)	CL-RAJ3 (N=225)	CL-RAJ4 (N=417)	合計 (N=843)
骨痛	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
頚部脊柱管狭窄症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
関節破壊	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
関節腫脹	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
筋力低下	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
肋間筋肉痛	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
骨関節障害	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
骨膜炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
腱炎	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
リウマトイド結節	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
上肢腫瘤	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
筋肉疲労	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
頚椎平坦化	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
脊椎分離	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
後天性鉤爪趾	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
指変形	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
四肢不快感	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	12 (6.0%)	16 (7.1%)	18 (4.3%)	46 (5.5%)
皮膚乳頭腫	4 (2.0%)	0	4 (1.0%)	8 (0.9%)
胃癌	2 (1.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	4 (0.5%)
皮膚嚢腫	0	3 (1.3%)	0	3 (0.4%)
子宮平滑筋腫	1 (0.5%)	2 (0.9%)	0	3 (0.4%)
膀胱癌	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	2 (0.2%)
脂漏性角化症	0	2 (0.9%)	0	2 (0.2%)
大腸腺腫	0	0	2 (0.5%)	2 (0.2%)
卵巣新生物	0	2 (0.9%)	0	2 (0.2%)
胃新生物	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
骨新生物	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
ボーエン病	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
真珠腫	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
結腸癌	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
骨外性軟骨肉腫	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
肝新生物	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
乳管内乳頭腫	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
脂肪腫	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
肺腺癌	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
リンパ腫	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
髄膜腫	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
卵巣胚細胞良性奇形腫	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
腎癌	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
黄色腫	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
卵巣腺腫	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
肺の悪性新生物	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
大腸癌	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
消化器の良性新生物	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
上皮内癌	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
外陰新生物	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
結腸癌第 0 期	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
甲状腺癌	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	CL-RAJ1 (N=201)	CL-RAJ3 (N=225)	CL-RAJ4 (N=417)	合計 (N=843)
神経系障害	36 (17.9%)	29 (12.9%)	58 (13.9%)	123 (14.6%)
頭痛	16 (8.0%)	8 (3.6%)	15 (3.6%)	39 (4.6%)
浮動性めまい	5 (2.5%)	3 (1.3%)	8 (1.9%)	16 (1.9%)
感覚鈍麻	4 (2.0%)	1 (0.4%)	9 (2.2%)	14 (1.7%)
ヘルペス後神経痛	3 (1.5%)	3 (1.3%)	5 (1.2%)	11 (1.3%)
坐骨神経痛	5 (2.5%)	0	6 (1.4%)	11 (1.3%)
片頭痛	2 (1.0%)	1 (0.4%)	3 (0.7%)	6 (0.7%)
頚腕症候群	1 (0.5%)	2 (0.9%)	2 (0.5%)	5 (0.6%)
神経痛	1 (0.5%)	1 (0.4%)	2 (0.5%)	4 (0.5%)
末梢性ニューロパチー	2 (1.0%)	2 (0.9%)	0	4 (0.5%)
傾眠	1 (0.5%)	2 (0.9%)	1 (0.2%)	4 (0.5%)
体位性めまい	2 (1.0%)	1 (0.4%)	0	3 (0.4%)
味覚異常	2 (1.0%)	1 (0.4%)	0	3 (0.4%)
本態性振戦	1 (0.5%)	0	2 (0.5%)	3 (0.4%)
脳出血	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
顔面神経麻痺	0	0	2 (0.5%)	2 (0.2%)
失神	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
肋間神経痛	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
自律神経失調	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
脳梗塞	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
認知症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
頭部不快感	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
知覚過敏	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
意識消失	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
錯感覚	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
嗅覚錯誤	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
腓骨神経麻痺	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
くも膜下出血	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
足根管症候群	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
振戦	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
頚動脈閉塞	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
頚動脈硬化症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
血栓性脳梗塞	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
末梢神経病変	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
精神障害	10 (5.0%)	9 (4.0%)	10 (2.4%)	29 (3.4%)
不眠症	6 (3.0%)	5 (2.2%)	8 (1.9%)	19 (2.3%)
不安障害	2 (1.0%)	1 (0.4%)	0	3 (0.4%)
うつ病	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
不安	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
不快気分	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
幻覚	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
気分動揺	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
パニック障害	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
睡眠障害	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
ストレス	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
自殺企図	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
腎および尿路障害	8 (4.0%)	10 (4.4%)	11 (2.6%)	29 (3.4%)
尿路結石	0	3 (1.3%)	2 (0.5%)	5 (0.6%)
腎結石症	3 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	5 (0.6%)
尿管結石	0	2 (0.9%)	2 (0.5%)	4 (0.5%)
腎機能障害	0	2 (0.9%)	2 (0.5%)	4 (0.5%)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	CL-RAJ1 (N=201)	CL-RAJ3 (N=225)	CL-RAJ4 (N=417)	合計 (N=843)
緊張性膀胱	2 (1.0%)	0	1 (0.2%)	3 (0.4%)
排尿困難	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
蛋白尿	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
間質性膀胱炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
血尿	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
尿失禁	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
残尿	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
糖尿病性腎症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
生殖系および乳房障害	6 (3.0%)	9 (4.0%)	10 (2.4%)	25 (3.0%)
良性前立腺肥大症	1 (0.5%)	1 (0.4%)	2 (0.5%)	4 (0.5%)
月経困難症	1 (0.5%)	0	2 (0.5%)	3 (0.4%)
閉経期症状	0	1 (0.4%)	2 (0.5%)	3 (0.4%)
不正子宮出血	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	2 (0.2%)
前立腺炎	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
腟分泌物	0	0	2 (0.5%)	2 (0.2%)
性器出血	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	2 (0.2%)
萎縮性外陰腟炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
亀頭包皮炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
子宮頚部上皮異形成	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
子宮頚管ポリープ	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
子宮内膜症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
性器発疹	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
月経過多	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
不規則月経	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
希発月経	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
陰部そう痒症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
子宮ポリープ	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
腺筋症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
閉経期障害	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
出血性卵巣嚢胞	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
乳房障害	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	60 (29.9%)	25 (11.1%)	50 (12.0%)	135 (16.0%)
咳嗽	20 (10.0%)	7 (3.1%)	15 (3.6%)	42 (5.0%)
上気道の炎症	14 (7.0%)	5 (2.2%)	12 (2.9%)	31 (3.7%)
口腔咽頭痛	14 (7.0%)	3 (1.3%)	5 (1.2%)	22 (2.6%)
喘息	9 (4.5%)	3 (1.3%)	4 (1.0%)	16 (1.9%)
アレルギー性鼻炎	6 (3.0%)	0	2 (0.5%)	8 (0.9%)
慢性気管支炎	1 (0.5%)	3 (1.3%)	1 (0.2%)	5 (0.6%)
鼻出血	1 (0.5%)	1 (0.4%)	2 (0.5%)	4 (0.5%)
過換気	2 (1.0%)	0	1 (0.2%)	3 (0.4%)
鼻閉	1 (0.5%)	0	2 (0.5%)	3 (0.4%)
鼻漏	1 (0.5%)	0	2 (0.5%)	3 (0.4%)
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.4%)
口腔咽頭不快感	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.4%)
間質性肺疾患	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
湿性咳嗽	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
発声障害	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
肺浸潤	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
鼻乾燥	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
胸膜石灰化	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
胸水	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	CL-RAJ1 (N=201)	CL-RAJ3 (N=225)	CL-RAJ4 (N=417)	合計 (N=843)
後鼻漏	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
肺動脈血栓症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
リウマチ肺	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
扁桃肥大	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
肺空洞形成	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
アレルギー性咳嗽	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
咽頭紅斑	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
びまん性汎細気管支炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
喉頭の炎症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
皮膚および皮下組織障害	72 (35.8%)	34 (15.1%)	57 (13.7%)	163 (19.3%)
湿疹	18 (9.0%)	5 (2.2%)	10 (2.4%)	33 (3.9%)
過角化	11 (5.5%)	4 (1.8%)	5 (1.2%)	20 (2.4%)
発疹	9 (4.5%)	1 (0.4%)	8 (1.9%)	18 (2.1%)
蕁麻疹	6 (3.0%)	3 (1.3%)	5 (1.2%)	14 (1.7%)
そう痒症	7 (3.5%)	3 (1.3%)	2 (0.5%)	12 (1.4%)
薬疹	4 (2.0%)	3 (1.3%)	1 (0.2%)	8 (0.9%)
ざ瘡	3 (1.5%)	2 (0.9%)	1 (0.2%)	6 (0.7%)
皮膚炎	4 (2.0%)	0	2 (0.5%)	6 (0.7%)
皮膚潰瘍	3 (1.5%)	2 (0.9%)	1 (0.2%)	6 (0.7%)
接触性皮膚炎	4 (2.0%)	0	1 (0.2%)	5 (0.6%)
紅斑	2 (1.0%)	1 (0.4%)	2 (0.5%)	5 (0.6%)
皮下出血	3 (1.5%)	2 (0.9%)	0	5 (0.6%)
皮膚乾燥	0	2 (0.9%)	2 (0.5%)	4 (0.5%)
嵌入爪	0	0	4 (1.0%)	4 (0.5%)
脱毛症	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.4%)
水疱	2 (1.0%)	0	1 (0.2%)	3 (0.4%)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.4%)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.5%)	0	2 (0.5%)	3 (0.4%)
脂漏性皮膚炎	3 (1.5%)	0	0	3 (0.4%)
皮下結節	0	2 (0.9%)	1 (0.2%)	3 (0.4%)
皮膚嚢腫	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
そう痒性皮疹	2 (1.0%)	0	0	2 (0.2%)
うっ滞性皮膚炎	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	2 (0.2%)
顔面腫脹	2 (1.0%)	0	0	2 (0.2%)
皮脂欠乏症	0	0	2 (0.5%)	2 (0.2%)
色素沈着障害	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
肝斑	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
冷汗	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
褥瘡性潰瘍	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
環状紅斑	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
多形紅斑	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
紅色汗疹	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
黒子	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
網状皮斑	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
稗粒腫	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
爪変色	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
爪甲鉤弯症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
爪甲離床症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
脂肪織炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
点状出血	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	CL-RAJ1 (N=201)	CL-RAJ3 (N=225)	CL-RAJ4 (N=417)	合計 (N=843)
光線過敏性反応	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
酒さ	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
老人性そう痒症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
ひび・あかぎれ	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
皮膚びらん	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
爪床出血	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
慢性蕁麻疹	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
掌蹠角化症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
全身性そう痒症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
過剰肉芽組織	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
皮膚腫瘤	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
社会環境	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
過労	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
外科および内科処置	0	1 (0.4%)	5 (1.2%)	6 (0.7%)
末梢神経刺激	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
歯修復	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
智歯抜歯	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
足首手術	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
腸ポリープ切除	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
白内障手術	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
血管障害	34 (16.9%)	15 (6.7%)	20 (4.8%)	69 (8.2%)
高血圧	28 (13.9%)	12 (5.3%)	17 (4.1%)	57 (6.8%)
静脈瘤	3 (1.5%)	0	0	3 (0.4%)
動脈硬化症	2 (1.0%)	0	0	2 (0.2%)
リンパ浮腫	0	0	2 (0.5%)	2 (0.2%)
大動脈瘤破裂	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
本態性高血圧症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
血腫	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
充血	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
末梢血管障害	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
深部静脈血栓症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
血管障害	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
大動脈硬化症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)

発現例数（割合%）
Source：CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.1.2.1.1

表 2.7.6.28-11　副作用一覧（SAF）

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	CL-RAJ1 (N=201)	CL-RAJ3 (N=225)	CL-RAJ4 (N=417)	合計 (N=843)
全体	172 (85.6%)	148 (65.8%)	266 (63.8%)	586 (69.5%)
血液およびリンパ系障害	14 (7.0%)	8 (3.6%)	14 (3.4%)	36 (4.3%)
鉄欠乏性貧血	4 (2.0%)	2 (0.9%)	6 (1.4%)	12 (1.4%)
リンパ球減少症	2 (1.0%)	3 (1.3%)	5 (1.2%)	10 (1.2%)
貧血	6 (3.0%)	1 (0.4%)	2 (0.5%)	9 (1.1%)
白血球減少症	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)	4 (0.5%)
リンパ節炎	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
好中球減少症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
汎血球減少症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
リンパ増殖性障害	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
心臓障害	9 (4.5%)	2 (0.9%)	3 (0.7%)	14 (1.7%)
心室性期外収縮	2 (1.0%)	0	1 (0.2%)	3 (0.4%)
不整脈	2 (1.0%)	0	0	2 (0.2%)
動悸	2 (1.0%)	0	0	2 (0.2%)
頻脈	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
狭心症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
心房細動	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
第一度房室ブロック	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
心拡大	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
冠動脈狭窄	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
洞性不整脈	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
心室性頻脈	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
耳および迷路障害	6 (3.0%)	3 (1.3%)	3 (0.7%)	12 (1.4%)
回転性めまい	2 (1.0%)	1 (0.4%)	0	3 (0.4%)
耳痛	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
耳鳴	0	2 (0.9%)	0	2 (0.2%)
頭位性回転性めまい	2 (1.0%)	0	0	2 (0.2%)
メニエール病	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
突発難聴	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
耳管狭窄	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
眼障害	11 (5.5%)	8 (3.6%)	13 (3.1%)	32 (3.8%)
結膜炎	2 (1.0%)	2 (0.9%)	3 (0.7%)	7 (0.8%)
眼乾燥	5 (2.5%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	7 (0.8%)
アレルギー性結膜炎	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.4%)
眼瞼炎	2 (1.0%)	0	0	2 (0.2%)
白内障	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
網膜剥離	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
潰瘍性角膜炎	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	2 (0.2%)
眼瞼痙攣	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
結膜沈着物	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
眼瞼紅斑	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
眼出血	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
緑内障	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
角膜炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
黄斑変性	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
点状角膜炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
強膜炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
霧視	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	CL-RAJ1 (N=201)	CL-RAJ3 (N=225)	CL-RAJ4 (N=417)	合計 (N=843)
眼そう痒症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
胃腸障害	59 (29.4%)	28 (12.4%)	42 (10.1%)	129 (15.3%)
下痢	8 (4.0%)	5 (2.2%)	2 (0.5%)	15 (1.8%)
歯周炎	7 (3.5%)	2 (0.9%)	5 (1.2%)	14 (1.7%)
便秘	6 (3.0%)	3 (1.3%)	4 (1.0%)	13 (1.5%)
口内炎	6 (3.0%)	3 (1.3%)	4 (1.0%)	13 (1.5%)
齲歯	4 (2.0%)	0	6 (1.4%)	10 (1.2%)
胃炎	6 (3.0%)	0	4 (1.0%)	10 (1.2%)
逆流性食道炎	5 (2.5%)	3 (1.3%)	2 (0.5%)	10 (1.2%)
上腹部痛	7 (3.5%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	9 (1.1%)
悪心	3 (1.5%)	3 (1.3%)	3 (0.7%)	9 (1.1%)
歯周病	2 (1.0%)	2 (0.9%)	1 (0.2%)	5 (0.6%)
消化不良	1 (0.5%)	1 (0.4%)	2 (0.5%)	4 (0.5%)
腸炎	3 (1.5%)	0	1 (0.2%)	4 (0.5%)
びらん性胃炎	2 (1.0%)	2 (0.9%)	0	4 (0.5%)
胃不快感	3 (1.5%)	0	1 (0.2%)	4 (0.5%)
腹痛	0	2 (0.9%)	1 (0.2%)	3 (0.4%)
口唇炎	1 (0.5%)	0	2 (0.5%)	3 (0.4%)
結腸ポリープ	3 (1.5%)	0	0	3 (0.4%)
胃潰瘍	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.4%)
萎縮性胃炎	2 (1.0%)	0	1 (0.2%)	3 (0.4%)
嘔吐	0	1 (0.4%)	2 (0.5%)	3 (0.4%)
腹部不快感	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
腹部膨満	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	2 (0.2%)
大腸炎	2 (1.0%)	0	0	2 (0.2%)
虚血性大腸炎	2 (1.0%)	0	0	2 (0.2%)
胃ポリープ	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
消化管穿孔	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
歯肉炎	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
歯冠周囲炎	0	2 (0.9%)	0	2 (0.2%)
腹膜炎	0	0	2 (0.5%)	2 (0.2%)
歯痛	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	2 (0.2%)
下腹部痛	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
クローン病	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
腸憩室	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
口内乾燥	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
小腸炎	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
便失禁	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
鼓腸	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
出血性胃潰瘍	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
歯肉腫脹	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
舌炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
舌痛	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
過敏性腸症候群	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
大腸穿孔	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
消化性潰瘍	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
肛門周囲炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
直腸炎	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
唾液腺結石	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
胃異形成	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	CL-RAJ1 (N=201)	CL-RAJ3 (N=225)	CL-RAJ4 (N=417)	合計 (N=843)
心窩部不快感	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
歯状態不良	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
全身障害および投与局所様態	15 (7.5%)	5 (2.2%)	9 (2.2%)	29 (3.4%)
発熱	6 (3.0%)	2 (0.9%)	2 (0.5%)	10 (1.2%)
末梢性浮腫	3 (1.5%)	2 (0.9%)	1 (0.2%)	6 (0.7%)
胸痛	2 (1.0%)	2 (0.9%)	1 (0.2%)	5 (0.6%)
倦怠感	1 (0.5%)	0	4 (1.0%)	5 (0.6%)
胸部不快感	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
顔面痛	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
高熱	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
治癒不良	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
インフルエンザ様疾患	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
浮腫	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
粘膜びらん	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
肝胆道系障害	6 (3.0%)	7 (3.1%)	9 (2.2%)	22 (2.6%)
肝機能異常	5 (2.5%)	5 (2.2%)	6 (1.4%)	16 (1.9%)
脂肪肝	0	2 (0.9%)	2 (0.5%)	4 (0.5%)
胆石症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
肝障害	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
免疫系障害	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
アナフィラキシーショック	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
感染症および寄生虫症	135 (67.2%)	106 (47.1%)	186 (44.6%)	427 (50.7%)
鼻咽頭炎	85 (42.3%)	39 (17.3%)	82 (19.7%)	206 (24.4%)
帯状疱疹	31 (15.4%)	24 (10.7%)	42 (10.1%)	97 (11.5%)
気管支炎	17 (8.5%)	15 (6.7%)	13 (3.1%)	45 (5.3%)
インフルエンザ	15 (7.5%)	10 (4.4%)	19 (4.6%)	44 (5.2%)
上気道感染	22 (10.9%)	9 (4.0%)	12 (2.9%)	43 (5.1%)
咽頭炎	11 (5.5%)	5 (2.2%)	20 (4.8%)	36 (4.3%)
膀胱炎	10 (5.0%)	10 (4.4%)	15 (3.6%)	35 (4.2%)
胃腸炎	8 (4.0%)	6 (2.7%)	8 (1.9%)	22 (2.6%)
肺炎	5 (2.5%)	8 (3.6%)	7 (1.7%)	20 (2.4%)
口腔ヘルペス	6 (3.0%)	8 (3.6%)	4 (1.0%)	18 (2.1%)
中耳炎	6 (3.0%)	2 (0.9%)	7 (1.7%)	15 (1.8%)
副鼻腔炎	6 (3.0%)	3 (1.3%)	5 (1.2%)	14 (1.7%)
足部白癬	1 (0.5%)	4 (1.8%)	4 (1.0%)	9 (1.1%)
単純ヘルペス	3 (1.5%)	2 (0.9%)	2 (0.5%)	7 (0.8%)
扁桃炎	4 (2.0%)	2 (0.9%)	1 (0.2%)	7 (0.8%)
尿路感染	1 (0.5%)	1 (0.4%)	4 (1.0%)	6 (0.7%)
気管支肺炎	1 (0.5%)	0	4 (1.0%)	5 (0.6%)
爪囲炎	0	0	5 (1.2%)	5 (0.6%)
ヘリコバクター感染	2 (1.0%)	1 (0.4%)	2 (0.5%)	5 (0.6%)
急性副鼻腔炎	3 (1.5%)	0	1 (0.2%)	4 (0.5%)
鼻炎	4 (2.0%)	0	0	4 (0.5%)
皮膚感染	2 (1.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	4 (0.5%)
外陰部腟カンジダ症	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)	4 (0.5%)
白癬感染	0	0	4 (1.0%)	4 (0.5%)
蜂巣炎	1 (0.5%)	0	2 (0.5%)	3 (0.4%)
毛包炎	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.4%)
皮膚真菌感染	1 (0.5%)	0	2 (0.5%)	3 (0.4%)
爪真菌症	0	1 (0.4%)	2 (0.5%)	3 (0.4%)
腎盂腎炎	1 (0.5%)	0	2 (0.5%)	3 (0.4%)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	CL-RAJ1 (N=201)	CL-RAJ3 (N=225)	CL-RAJ4 (N=417)	合計 (N=843)
皮下組織膿瘍	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.4%)
歯肉感染	1 (0.5%)	0	2 (0.5%)	3 (0.4%)
感染性腸炎	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.4%)
急性扁桃炎	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
慢性副鼻腔炎	2 (1.0%)	0	0	2 (0.2%)
陰部ヘルペス	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
食道カンジダ症	2 (1.0%)	0	0	2 (0.2%)
口腔カンジダ症	0	0	2 (0.5%)	2 (0.2%)
骨髄炎	0	2 (0.9%)	0	2 (0.2%)
急性腎盂腎炎	2 (1.0%)	0	0	2 (0.2%)
歯膿瘍	0	0	2 (0.5%)	2 (0.2%)
ウイルス感染	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
細菌性肺炎	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
レンサ球菌感染	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
菌血症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
乳房膿瘍	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
気管支拡張症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
気管支肺アスペルギルス症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
感染性結膜炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
憩室炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
耳感染	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
丹毒	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
眼感染	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
せつ	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
B 型肝炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
麦粒腫	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
感染	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
ヘルペス性角膜炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
肝膿瘍	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
細菌性髄膜炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
伝染性軟属腫	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
外耳炎	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
急性中耳炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
慢性中耳炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
扁桃周囲膿瘍	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
百日咳	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
膿皮症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
膿疱性皮疹	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
敗血症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
マイコプラズマ性気管気管支炎	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
ウイルス性咽頭炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
外陰部膿瘍	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
尿路性敗血症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
歯感染	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
カンピロバクター感染	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
皮膚カンジダ	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
腰筋膿瘍	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
細菌感染	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
非定型マイコバクテリア感染	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	CL-RAJ1 (N=201)	CL-RAJ3 (N=225)	CL-RAJ4 (N=417)	合計 (N=843)
化膿	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
細菌性角膜炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
軟部組織感染	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
気道感染	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
感染性脊椎炎	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
耳帯状疱疹	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
播種性帯状疱疹	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
細菌性膀胱炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
細菌性腸炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
細菌性扁桃炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
トリコフィトン感染症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
クリプトコッカス性肺炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
傷害，中毒および処置合併症	4 (2.0%)	3 (1.3%)	7 (1.7%)	14 (1.7%)
脊椎圧迫骨折	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	2 (0.2%)
腱断裂	2 (1.0%)	0	0	2 (0.2%)
腰椎骨折	0	0	2 (0.5%)	2 (0.2%)
熱中症	0	0	2 (0.5%)	2 (0.2%)
圧迫骨折	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
足骨折	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
橈骨骨折	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
肋骨骨折	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
挫傷	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
熱傷	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
歯牙破折	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
臨床検査	45 (22.4%)	31 (13.8%)	59 (14.1%)	135 (16.0%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	21 (10.4%)	8 (3.6%)	17 (4.1%)	46 (5.5%)
リンパ球数減少	6 (3.0%)	3 (1.3%)	15 (3.6%)	24 (2.8%)
白血球数減少	4 (2.0%)	3 (1.3%)	7 (1.7%)	14 (1.7%)
肝機能検査異常	5 (2.5%)	3 (1.3%)	5 (1.2%)	13 (1.5%)
血中コレステロール増加	0	3 (1.3%)	2 (0.5%)	5 (0.6%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.9%)	2 (0.5%)	4 (0.5%)
血中クレアチニン増加	2 (1.0%)	2 (0.9%)	0	4 (0.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.9%)	1 (0.2%)	3 (0.4%)
血中トリグリセリド増加	2 (1.0%)	1 (0.4%)	0	3 (0.4%)
低比重リポ蛋白増加	0	1 (0.4%)	2 (0.5%)	3 (0.4%)
血中 β-D-グルカン増加	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.4%)
血中アミラーゼ増加	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	2 (0.2%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	2 (0.2%)
血中尿酸増加	0	2 (0.9%)	0	2 (0.2%)
C-反応性蛋白増加	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
胸部 X 線異常	0	0	2 (0.5%)	2 (0.2%)
糸球体濾過率減少	0	0	2 (0.5%)	2 (0.2%)
好中球数減少	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
血小板数減少	0	0	2 (0.5%)	2 (0.2%)
前立腺特異性抗原増加	0	0	2 (0.5%)	2 (0.2%)
体重増加	2 (1.0%)	0	0	2 (0.2%)
肝酵素上昇	0	2 (0.9%)	0	2 (0.2%)
細胞マーカー増加	2 (1.0%)	0	0	2 (0.2%)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
血圧上昇	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
心電図 T 波逆転	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	CL-RAJ1 (N=201)	CL-RAJ3 (N=225)	CL-RAJ4 (N=417)	合計 (N=843)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
尿中血陽性	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
ヘモグロビン減少	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
高比重リポ蛋白増加	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
脂質異常	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
脂質増加	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
視野検査異常	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
体重減少	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
白血球数増加	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
血小板数増加	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
尿中蛋白陽性	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
筋酵素上昇	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
細菌検査陽性	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
インフルエンザ血清学的検査	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
尿中細菌検出	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
血中尿酸異常	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
代謝および栄養障害	15 (7.5%)	11 (4.9%)	13 (3.1%)	39 (4.6%)
脂質異常症	3 (1.5%)	2 (0.9%)	4 (1.0%)	9 (1.1%)
高脂血症	5 (2.5%)	3 (1.3%)	1 (0.2%)	9 (1.1%)
高コレステロール血症	4 (2.0%)	3 (1.3%)	1 (0.2%)	8 (0.9%)
高尿酸血症	1 (0.5%)	1 (0.4%)	2 (0.5%)	4 (0.5%)
食欲不振	0	0	2 (0.5%)	2 (0.2%)
糖尿病	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
耐糖能障害	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
高カリウム血症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
高トリグリセリド血症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
低カルシウム血症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
高アミラーゼ血症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
石灰沈着性関節周囲炎	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
筋骨格系および結合組織障害	14 (7.0%)	7 (3.1%)	28 (6.7%)	49 (5.8%)
関節リウマチ	3 (1.5%)	1 (0.4%)	9 (2.2%)	13 (1.5%)
背部痛	2 (1.0%)	1 (0.4%)	6 (1.4%)	9 (1.1%)
筋痙縮	4 (2.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	6 (0.7%)
筋肉痛	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.4%)
骨粗鬆症	1 (0.5%)	0	2 (0.5%)	3 (0.4%)
関節炎	0	0	2 (0.5%)	2 (0.2%)
側腹部痛	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
変形性脊椎炎	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
筋骨格硬直	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	2 (0.2%)
骨痛	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
関節破壊	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
骨関節炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
骨壊死	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
四肢痛	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
顎痛	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
滑液嚢腫	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
腱鞘炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
上肢腫瘤	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
筋肉疲労	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	CL-RAJ1 (N=201)	CL-RAJ3 (N=225)	CL-RAJ4 (N=417)	合計 (N=843)
椎間板突出	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
四肢不快感	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	7 (3.5%)	12 (5.3%)	11 (2.6%)	30 (3.6%)
胃癌	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.4%)
膀胱癌	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	2 (0.2%)
皮膚嚢腫	0	2 (0.9%)	0	2 (0.2%)
皮膚乳頭腫	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
子宮平滑筋腫	0	2 (0.9%)	0	2 (0.2%)
卵巣新生物	0	2 (0.9%)	0	2 (0.2%)
骨新生物	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
ボーエン病	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
結腸癌	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
骨外性軟骨肉腫	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
脂肪腫	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
肺腺癌	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
リンパ腫	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
卵巣胚細胞良性奇形腫	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
腎癌	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
脂漏性角化症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
大腸腺腫	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
肺の悪性新生物	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
大腸癌	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
消化器の良性新生物	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
上皮内癌	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
外陰新生物	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
結腸癌第 0 期	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
神経系障害	22 (10.9%)	7 (3.1%)	13 (3.1%)	42 (5.0%)
頭痛	8 (4.0%)	1 (0.4%)	3 (0.7%)	12 (1.4%)
浮動性めまい	2 (1.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	4 (0.5%)
感覚鈍麻	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)	4 (0.5%)
ヘルペス後神経痛	1 (0.5%)	2 (0.9%)	1 (0.2%)	4 (0.5%)
坐骨神経痛	3 (1.5%)	0	1 (0.2%)	4 (0.5%)
体位性めまい	2 (1.0%)	1 (0.4%)	0	3 (0.4%)
顔面神経麻痺	0	0	2 (0.5%)	2 (0.2%)
末梢性ニューロパチー	2 (1.0%)	0	0	2 (0.2%)
自律神経失調	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
脳出血	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
頚腕症候群	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
味覚異常	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
本態性振戦	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
頭部不快感	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
知覚過敏	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
片頭痛	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
嗅覚錯誤	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
くも膜下出血	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
失神	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
肋間神経痛	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
末梢神経病変	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
精神障害	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	CL-RAJ1 (N=201)	CL-RAJ3 (N=225)	CL-RAJ4 (N=417)	合計 (N=843)
不眠症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
不安障害	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
腎および尿路障害	2 (1.0%)	6 (2.7%)	5 (1.2%)	13 (1.5%)
尿路結石	0	3 (1.3%)	1 (0.2%)	4 (0.5%)
腎機能障害	0	2 (0.9%)	1 (0.2%)	3 (0.4%)
尿管結石	0	0	2 (0.5%)	2 (0.2%)
蛋白尿	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
残尿	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
糖尿病性腎症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
生殖系および乳房障害	1 (0.5%)	4 (1.8%)	4 (1.0%)	9 (1.1%)
良性前立腺肥大症	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
性器出血	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	2 (0.2%)
萎縮性外陰腟炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
月経過多	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
不正子宮出血	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
前立腺炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
陰部そう痒症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
腟分泌物	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	39 (19.4%)	17 (7.6%)	32 (7.7%)	88 (10.4%)
上気道の炎症	11 (5.5%)	5 (2.2%)	9 (2.2%)	25 (3.0%)
咳嗽	10 (5.0%)	3 (1.3%)	8 (1.9%)	21 (2.5%)
口腔咽頭痛	12 (6.0%)	2 (0.9%)	3 (0.7%)	17 (2.0%)
喘息	6 (3.0%)	2 (0.9%)	2 (0.5%)	10 (1.2%)
慢性気管支炎	0	3 (1.3%)	1 (0.2%)	4 (0.5%)
アレルギー性鼻炎	3 (1.5%)	0	1 (0.2%)	4 (0.5%)
鼻出血	0	0	2 (0.5%)	2 (0.2%)
間質性肺疾患	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
鼻閉	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
鼻漏	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
発声障害	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
過換気	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
胸膜石灰化	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
湿性咳嗽	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
リウマチ肺	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
肺空洞形成	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
アレルギー性咳嗽	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
びまん性汎細気管支炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
喉頭の炎症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
皮膚および皮下組織障害	22 (10.9%)	6 (2.7%)	22 (5.3%)	50 (5.9%)
湿疹	5 (2.5%)	0	5 (1.2%)	10 (1.2%)
発疹	2 (1.0%)	0	3 (0.7%)	5 (0.6%)
皮膚潰瘍	2 (1.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	4 (0.5%)
そう痒症	2 (1.0%)	1 (0.4%)	0	3 (0.4%)
ざ瘡	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
アレルギー性皮膚炎	0	0	2 (0.5%)	2 (0.2%)
皮膚乾燥	0	2 (0.9%)	0	2 (0.2%)
紅斑	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
嵌入爪	0	0	2 (0.5%)	2 (0.2%)
脂漏性皮膚炎	2 (1.0%)	0	0	2 (0.2%)
蕁麻疹	0	0	2 (0.5%)	2 (0.2%)
脱毛症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	CL-RAJ1 (N=201)	CL-RAJ3 (N=225)	CL-RAJ4 (N=417)	合計 (N=843)
皮膚嚢腫	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
環状紅斑	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
皮下出血	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
過角化	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
網状皮斑	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
稗粒腫	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
爪甲鉤弯症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
点状出血	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
そう痒性皮疹	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
皮下結節	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
顔面腫脹	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
爪床出血	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
過剰肉芽組織	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
血管障害	13 (6.5%)	4 (1.8%)	10 (2.4%)	27 (3.2%)
高血圧	11 (5.5%)	4 (1.8%)	10 (2.4%)	25 (3.0%)
大動脈瘤破裂	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
末梢血管障害	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)

発現例数（割合%）
Source：CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.1.2.2.1

3. 死亡及び重篤な有害事象

Day 94 に 1 例がびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫のため死亡した。本事象と治験薬との関連性は「たぶん関連あり」と判断された（表 2.7.6.28-12）。

試験終了後に 1 例が子宮肉腫のため死亡した。本事象と治験薬との関連性は「関連あるかもしれない」と判断された（表 2.7.6.28-13）。

死亡例の叙述を CL-RAJ2 総括報告書（5.3.5.2-1.1）の Attachment 1 に示した。

表 2.7.6.28-12　試験期間中の死亡例一覧

被験者番号	先行試験	発現時用量	年齢/性別/地域	MedDRA version 11.1 基本語（PT）	発現日/死亡日	転帰	治験薬との関連性
B02002	CL-RAJ4	100 mg	65 歳/男性/日本	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	72/94	死亡	たぶん関連あり

Source：CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Appendix 13.2.7.3, Attachment 1

表 2.7.6.28-13　試験終了後の死亡例一覧

被験者番号	先行試験	発現時用量	年齢/性別/地域	MedDRA version 20.1 基本語（PT）	発現日/死亡日	転帰	治験薬との関連性
S00805	CL-RAJ1	該当なし	65 歳/女性/日本	子宮肉腫	347/485	死亡	関連あるかもしれない

Source：CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Attachment 1

重篤な有害事象は 138 例（16.4%），重篤な副作用は 76 例（9.0%）にみられた。0.5%以上の患者に発現した重篤な有害事象は，腱断裂（0.9%），帯状疱疹（0.8%），肺炎（0.7%），関節リウマチ（0.5%）及び胃癌（0.5%）であった（表 2.7.6.28-14）。

重篤な有害事象の叙述を CL-RAJ2 総括報告書（5.3.5.2-1.1）の Attachment 1 に示した。

表 2.7.6.28-14　重篤な有害事象（SAF）

MedDRA version 11.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	CL-RAJ1 (N=201)	CL-RAJ3 (N=225)	CL-RAJ4 (N=417)	合計 (N=843)
全体	49 (24.4%)	40 (17.8%)	49 (11.8%)	138 (16.4%)
心臓障害	2 (1.0%)	1 (0.4%)	0	3 (0.4%)
心不全	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	2 (0.2%)
急性心筋梗塞	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
狭心症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
冠動脈狭窄	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
心室性頻脈	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
先天性，家族性および遺伝性障害	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
先天性舌小帯短縮症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
耳および迷路障害	2 (1.0%)	0	1 (0.2%)	3 (0.4%)
頭位性回転性めまい	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
回転性めまい	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
内分泌障害	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	2 (0.2%)
副甲状腺機能亢進症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
ステロイド離脱症候群	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
眼障害	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
白内障	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
胃腸障害	3 (1.5%)	5 (2.2%)	5 (1.2%)	13 (1.5%)
結腸ポリープ	0	0	2 (0.5%)	2 (0.2%)
消化管穿孔	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
腹膜炎	0	0	2 (0.5%)	2 (0.2%)
大腸炎	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
クローン病	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
十二指腸穿孔	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
出血性胃潰瘍	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
痔核	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
大腸穿孔	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
歯周炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
埋伏歯	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
上部消化管出血	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
全身障害および投与局所様態	2 (1.0%)	0	0	2 (0.2%)
治癒不良	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
発熱	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
肝胆道系障害	0	1 (0.4%)	3 (0.7%)	4 (0.5%)
肝機能異常	0	1 (0.4%)	2 (0.5%)	3 (0.4%)
胆管結石	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
免疫系障害	0	1 (0.4%)	2 (0.5%)	3 (0.4%)
アナフィラキシーショック	0	1 (0.4%)	2 (0.5%)	3 (0.4%)
感染症および寄生虫症	8 (4.0%)	14 (6.2%)	14 (3.4%)	36 (4.3%)
帯状疱疹	1 (0.5%)	2 (0.9%)	4 (1.0%)	7 (0.8%)
肺炎	2 (1.0%)	4 (1.8%)	0	6 (0.7%)
細菌性肺炎	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
菌血症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
蜂巣炎	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
丹毒	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
B 型肝炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
ヘルペス性角膜炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
肝膿瘍	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	CL-RAJ1 (N=201)	CL-RAJ3 (N=225)	CL-RAJ4 (N=417)	合計 (N=843)
細菌性髄膜炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
骨髄炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
咽頭炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
毛巣嚢胞	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
腎盂腎炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
急性腎盂腎炎	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
膿皮症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
敗血症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
副鼻腔炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
尿路感染	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
ウイルス感染	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
尿路性敗血症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
腰筋膿瘍	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
感染性脊椎炎	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
耳帯状疱疹	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
播種性帯状疱疹	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
細菌性腸炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
クリプトコッカス性肺炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
傷害，中毒および処置合併症	15 (7.5%)	6 (2.7%)	6 (1.4%)	27 (3.2%)
腱断裂	4 (2.0%)	1 (0.4%)	3 (0.7%)	8 (0.9%)
上腕骨骨折	1 (0.5%)	0	2 (0.5%)	3 (0.4%)
大腿骨頚部骨折	2 (1.0%)	0	0	2 (0.2%)
脛骨骨折	2 (1.0%)	0	0	2 (0.2%)
足関節部骨折	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
外傷性脳出血	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
鎖骨骨折	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
圧迫骨折	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
大腿骨骨折	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
足骨折	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
坐骨骨折	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
仙骨骨折	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
胸椎骨折	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
挫傷	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
靭帯損傷	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
下肢骨折	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
臨床検査	0	0	4 (1.0%)	4 (0.5%)
前立腺特異性抗原増加	0	0	2 (0.5%)	2 (0.2%)
肝機能検査異常	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
体重増加	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
筋骨格系および結合組織障害	5 (2.5%)	3 (1.3%)	1 (0.2%)	9 (1.1%)
関節リウマチ	1 (0.5%)	2 (0.9%)	1 (0.2%)	4 (0.5%)
椎間板突出	2 (1.0%)	1 (0.4%)	0	3 (0.4%)
頚部脊柱管狭窄症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
骨関節炎	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6 (3.0%)	7 (3.1%)	11 (2.6%)	24 (2.8%)
胃癌	2 (1.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	4 (0.5%)
膀胱癌	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	2 (0.2%)
卵巣新生物	0	2 (0.9%)	0	2 (0.2%)
骨新生物	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	CL-RAJ1 (N=201)	CL-RAJ3 (N=225)	CL-RAJ4 (N=417)	合計 (N=843)
ボーエン病	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
結腸癌	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
骨外性軟骨肉腫	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
肺腺癌	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
リンパ腫	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
卵巣胚細胞良性奇形腫	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
腎癌	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
子宮平滑筋腫	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
卵巣腺腫	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
肺の悪性新生物	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
大腸癌	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
消化器の良性新生物	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
上皮内癌	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
結腸癌第 0 期	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
甲状腺癌	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
神経系障害	2 (1.0%)	2 (0.9%)	2 (0.5%)	6 (0.7%)
脳出血	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
脳梗塞	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
顔面神経麻痺	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
くも膜下出血	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
血栓性脳梗塞	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
精神障害	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
うつ病	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
自殺企図	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
腎および尿路障害	1 (0.5%)	2 (0.9%)	1 (0.2%)	4 (0.5%)
尿路結石	0	2 (0.9%)	0	2 (0.2%)
緊張性膀胱	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
腎結石症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
生殖系および乳房障害	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
子宮ポリープ	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	5 (2.5%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	7 (0.8%)
喘息	2 (1.0%)	0	0	2 (0.2%)
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
過換気	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
間質性肺疾患	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
肺動脈血栓症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
皮膚潰瘍	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
外科および内科処置	0	1 (0.4%)	3 (0.7%)	4 (0.5%)
末梢神経刺激	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
足首手術	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
腸ポリープ切除	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
白内障手術	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
血管障害	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
大動脈瘤破裂	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
リンパ浮腫	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)

発現例数（割合%）
Source：CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.1.2.3

表 2.7.6.28-15　試験終了後の重篤な有害事象一覧

被験者番号	先行試験	発現時用量	年齢/性別/地域	MedDRA version 20.1 基本語（PT）	発現日/消失日	転帰	治験薬との関連性
S00805	CL-RAJ1	該当なし	65 歳/女性/日本	子宮肉腫	347/485	死亡	関連あるかもしれない
S01606	CL-RAJ1	150 mg	50 歳/女性/日本	骨関節炎†	1053/1597	回復	否定できる
S01612	CL-RAJ1	100 mg	41 歳/女性/日本	腱断裂†	145/271	回復	否定できる
S01812	CL-RAJ1	50 mg	54 歳/女性/日本	胃新生物†	1694/1814	回復	否定できる
A01805	CL-RAJ3	該当なし	69 歳/男性/日本	腎後性腎不全	184/189	回復	関連あるかもしれない
		該当なし		無気肺	184/202	回復	関連あるかもしれない
		該当なし		RS ウイルス感染	257/273	回復	否定できる
A04105	CL-RAJ3	該当なし	78 歳/女性/日本	腸の軸捻転	494/582	回復	否定できる
		該当なし		処置後感染	618/-	未回復	否定できる
A07804	CL-RAJ3	該当なし	70 歳/女性/日本	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	386/-	軽快	たぶん関連あり
A08402	CL-RAJ3	該当なし	47 歳/女性/日本	睡眠時無呼吸症候群	302/304	回復	否定できる
A16106	CL-RAJ3	100 mg	58 歳/女性/日本	骨壊死†	15/274	回復	否定できる
B04503	CL-RAJ4	該当なし	78 歳/男性/日本	大腿骨頚部骨折	405/-	軽快	否定できる
B05203	CL-RAJ4	100 mg	49 歳/女性/日本	肺空洞形成†	475/-	軽快	関連あるかもしれない
B11403	CL-RAJ4	該当なし	78 歳/女性/日本	浮動性めまい	351/356	回復	否定できる
		該当なし		胆管結石	423/-	未回復	否定できる
B15505	CL-RAJ4	100 mg	58 歳/男性/日本	気管支肺アスペルギルス症†	246/-	軽快	関連あるかもしれない

† 試験期間中に発現し，試験終了後に重篤となった有害事象（MedDRA version 11.1）
Source：CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Attachment 1

4. 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は 87 例（10.3%），投与中止に至った副作用は 55 例（6.5%）にみられた。0.5%以上の患者に発現した投与中止に至った有害事象は，関節リウマチ（0.8%），リンパ球数減少（0.6%）及び胃癌（0.5%）であった（表 2.7.6.28-16）。

表 2.7.6.28-16　投与中止に至った有害事象（SAF）

MedDRA version 11.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	CL-RAJ1 (N=201)	CL-RAJ3 (N=225)	CL-RAJ4 (N=417)	合計 (N=843)
全体	39 (19.4%)	19 (8.4%)	29 (7.0%)	87 (10.3%)
血液およびリンパ系障害	0	2 (0.9%)	1 (0.2%)	3 (0.4%)
リンパ球減少症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
汎血球減少症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
リンパ増殖性障害	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
心臓障害	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	2 (0.2%)
急性心筋梗塞	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
心不全	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
心筋梗塞	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
心筋虚血	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
胃腸障害	3 (1.5%)	1 (0.4%)	2 (0.5%)	6 (0.7%)
消化管穿孔	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
十二指腸穿孔	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
腸炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
腹膜炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
口内炎	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
胃異形成	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
肝胆道系障害	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
肝機能異常	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
免疫系障害	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
アナフィラキシーショック	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
感染症および寄生虫症	6 (3.0%)	2 (0.9%)	5 (1.2%)	13 (1.5%)
帯状疱疹	2 (1.0%)	0	0	2 (0.2%)
肺炎	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
B 型肝炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
肝膿瘍	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
鼻咽頭炎	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
骨髄炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
中耳炎	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
腰筋膿瘍	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
非定型マイコバクテリア感染	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
感染性脊椎炎	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
耳帯状疱疹	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
クリプトコッカス性肺炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
傷害，中毒および処置合併症	7 (3.5%)	0	2 (0.5%)	9 (1.1%)
腱断裂	1 (0.5%)	0	2 (0.5%)	3 (0.4%)
脛骨骨折	2 (1.0%)	0	0	2 (0.2%)
大腿骨頚部骨折	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
足骨折	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
上腕骨骨折	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
胸椎骨折	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
臨床検査	6 (3.0%)	0	4 (1.0%)	10 (1.2%)
リンパ球数減少	1 (0.5%)	0	4 (1.0%)	5 (0.6%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
C-反応性蛋白増加	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
肝機能検査異常	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
白血球数増加	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
血中 β-D-グルカン増加	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
血中尿酸異常	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	CL-RAJ1 (N=201)	CL-RAJ3 (N=225)	CL-RAJ4 (N=417)	合計 (N=843)
筋骨格系および結合組織障害	6 (3.0%)	3 (1.3%)	3 (0.7%)	12 (1.4%)
関節リウマチ	3 (1.5%)	1 (0.4%)	3 (0.7%)	7 (0.8%)
頚部脊柱管狭窄症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
骨壊死	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
脊柱管狭窄症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
脊椎すべり症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (2.5%)	5 (2.2%)	9 (2.2%)	19 (2.3%)
胃癌	2 (1.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	4 (0.5%)
膀胱癌	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	2 (0.2%)
骨新生物	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
ボーエン病	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
結腸癌	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
骨外性軟骨肉腫	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
リンパ腫	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
腎癌	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
大腸腺腫	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
肺の悪性新生物	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
大腸癌	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
消化器の良性新生物	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
上皮内癌	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
結腸癌第 0 期	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
甲状腺癌	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
神経系障害	2 (1.0%)	1 (0.4%)	2 (0.5%)	5 (0.6%)
脳出血	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
顔面神経麻痺	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
くも膜下出血	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
血栓性脳梗塞	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
精神障害	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
うつ病	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
自殺企図	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (0.5%)	2 (0.9%)	1 (0.2%)	4 (0.5%)
慢性気管支炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
間質性肺疾患	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
肺動脈血栓症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
リウマチ肺	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
皮膚および皮下組織障害	3 (1.5%)	0	0	3 (0.4%)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
皮膚潰瘍	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
蕁麻疹	1 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)
血管障害	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
高血圧	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)

発現例数（割合%）
Source：CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.1.2.7

5. 特に注目すべき有害事象

重篤な感染症，帯状疱疹関連事象（帯状疱疹及び水痘）及び悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，それぞれ 2.3（1.6, 3.1），6.8（5.6, 8.3）及び 1.1（0.7, 1.8）であった（表 2.7.6.28-17，表 2.7.6.28-18，表 2.7.6.28-19）。

表 2.7.6.28-17　重篤な感染症の 100 人年あたりの発現率（SAF）

	CL-RAJ1 (N=201)	CL-RAJ3 (N=225)	CL-RAJ4 (N=417)	合計 (N=843)
全体				
追跡期間（人年）	699.5	325.0	561.2	1585.8
発現例数	8	14	14	36
100 人年あたりの発現率（95% CI）	1.1 (0.6, 2.3)	4.3 (2.6, 7.3)	2.5 (1.5, 4.2)	2.3 (1.6, 3.1)
0 - 6 カ月				
追跡期間（人年）	98.6	109.3	203.8	411.7
発現例数	0	7	5	12
100 人年あたりの発現率（95% CI）	-	6.4 (3.1, 13.4)	2.5 (1.0, 5.9)	2.9 (1.7, 5.1)
6 <- 12 カ月				
追跡期間（人年）	86.6	95.0	164.4	346.1
発現例数	3	4	4	11
100 人年あたりの発現率（95% CI）	3.5 (1.1, 10.7)	4.2 (1.6, 11.2)	2.4 (0.9, 6.5)	3.2 (1.8, 5.7)
12 <- 24 カ月				
追跡期間（人年）	145.9	109.8	165.3	421.0
発現例数	1	3	5	9
100 人年あたりの発現率（95% CI）	0.7 (0.1, 4.9)	2.7 (0.9, 8.5)	3.0 (1.3, 7.3)	2.1 (1.1, 4.1)
24 <- 36 カ月				
追跡期間（人年）	124.8	10.9	27.8	163.5
発現例数	3	0	0	3
100 人年あたりの発現率（95% CI）	2.4 (0.8, 7.5)	-	-	1.8 (0.6, 5.7)
36 <- 48 カ月				
追跡期間（人年）	111.7	0.0	0.0	111.7
発現例数	0	0	0	0
100 人年あたりの発現率（95% CI）	-	0.0 (- , -)	0.0 (- , -)	-
48 <- 60 カ月				
追跡期間（人年）	95.8	0.0	0.0	95.8
発現例数	1	0	0	1
100 人年あたりの発現率（95% CI）	1.0 (0.1, 7.4)	0.0 (- , -)	0.0 (- , -)	1.0 (0.1, 7.4)
60 <- 72 カ月				
追跡期間（人年）	36.0	0.0	0.0	36.0
発現例数	0	0	0	0
100 人年あたりの発現率（95% CI）	-	0.0 (- , -)	0.0 (- , -)	-

人年は，発現例では投与開始から初回発現まで，発現例以外では投与開始から後観察までの期間を集計した。
100 人年あたりの発現率は，100 × 発現例数 / 追跡期間（人年）として算出した。
Source：CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.1.5.2.1

表 2.7.6.28-18　帯状疱疹関連事象（帯状疱疹及び水痘）の 100 人年あたりの発現率（SAF）

	CL-RAJ1 (N=201)	CL-RAJ3 (N=225)	CL-RAJ4 (N=417)	合計 (N=843)
全体				
追跡期間（人年）	634.8	321.2	528.4	1484.4
発現例数	31	25	45	101
100 人年あたりの発現率（95% CI）	4.9 (3.4, 6.9)	7.8 (5.3, 11.5)	8.5 (6.4, 11.4)	6.8 (5.6, 8.3)
0 - 6 カ月				
追跡期間（人年）	98.5	109.0	201.0	408.5
発現例数	1	8	17	26
100 人年あたりの発現率（95% CI）	1.0 (0.1, 7.2)	7.3 (3.7, 14.7)	8.5 (5.3, 13.6)	6.4 (4.3, 9.3)
6 <- 12 カ月				
追跡期間（人年）	85.6	94.1	155.6	335.2
発現例数	5	4	15	24
100 人年あたりの発現率（95% CI）	5.8 (2.4, 14.0)	4.3 (1.6, 11.3)	9.6 (5.8, 16.0)	7.2 (4.8, 10.7)
12 <- 24 カ月				
追跡期間（人年）	138.8	107.3	148.0	394.1
発現例数	10	10	12	32
100 人年あたりの発現率（95% CI）	7.2 (3.9, 13.4)	9.3 (5.0, 17.3)	8.1 (4.6, 14.3)	8.1 (5.7, 11.5)
24 <- 36 カ月				
追跡期間（人年）	112.0	10.8	23.7	146.5
発現例数	6	3	1	10
100 人年あたりの発現率（95% CI）	5.4 (2.4, 11.9)	27.7 (8.9, 85.8)	4.2 (0.6, 29.9)	6.8 (3.7, 12.7)
36 <- 48 カ月				
追跡期間（人年）	94.2	0.0	0.0	94.2
発現例数	6	0	0	6
100 人年あたりの発現率（95% CI）	6.4 (2.9, 14.2)	0.0 (- , -)	0.0 (- , -)	6.4 (2.9, 14.2)
48 <- 60 カ月				
追跡期間（人年）	76.9	0.0	0.0	76.9
発現例数	3	0	0	3
100 人年あたりの発現率（95% CI）	3.9 (1.3, 12.1)	0.0 (- , -)	0.0 (- , -)	3.9 (1.3, 12.1)
60 <- 72 カ月				
追跡期間（人年）	28.9	0.0	0.0	28.9
発現例数	0	0	0	0
100 人年あたりの発現率（95% CI）	-	0.0 (- , -)	0.0 (- , -)	-

人年は，発現例では投与開始から初回発現まで，発現例以外では投与開始から後観察までの期間を集計した。
100 人年あたりの発現率は，100 × 発現例数 / 追跡期間（人年）として算出した。
Source：CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.1.5.2.3

表 2.7.6.28-19　悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現率（SAF）

	CL-RAJ1 (N=201)	CL-RAJ3 (N=225)	CL-RAJ4 (N=417)	合計 (N=843)
全体				
追跡期間（人年）	707.1	339.0	565.9	1612.0
発現例数	5	5	8	18
100 人年あたりの発現率（95% CI）	0.7 (0.3, 1.7)	1.5 (0.6, 3.5)	1.4 (0.7, 2.8)	1.1 (0.7, 1.8)
0 - 6 カ月				
追跡期間（人年）	98.5	110.3	203.7	412.5
発現例数	1	2	5	8
100 人年あたりの発現率（95% CI）	1.0 (0.1, 7.2)	1.8 (0.5, 7.2)	2.5 (1.0, 5.9)	1.9 (1.0, 3.9)
6 <- 12 カ月				
追跡期間（人年）	87.0	98.4	165.1	350.4
発現例数	1	1	3	5
100 人年あたりの発現率（95% CI）	1.1 (0.2, 8.2)	1.0 (0.1, 7.2)	1.8 (0.6, 5.6)	1.4 (0.6, 3.4)
12 <- 24 カ月				
追跡期間（人年）	147.7	117.2	168.7	433.6
発現例数	0	2	0	2
100 人年あたりの発現率（95% CI）	-	1.7 (0.4, 6.8)	-	0.5 (0.1, 1.8)
24 <- 36 カ月				
追跡期間（人年）	127.4	13.1	28.4	168.9
発現例数	0	0	0	0
100 人年あたりの発現率（95% CI）	-	-	-	-
36 <- 48 カ月				
追跡期間（人年）	114.0	0.0	0.0	114.0
発現例数	1	0	0	1
100 人年あたりの発現率（95% CI）	0.9 (0.1, 6.2)	0.0 (- , -)	0.0 (- , -)	0.9 (0.1, 6.2)
48 <- 60 カ月				
追跡期間（人年）	96.5	0.0	0.0	96.5
発現例数	2	0	0	2
100 人年あたりの発現率（95% CI）	2.1 (0.5, 8.3)	0.0 (- , -)	0.0 (- , -)	2.1 (0.5, 8.3)
60 <- 72 カ月				
追跡期間（人年）	36.2	0.0	0.0	36.2
発現例数	0	0	0	0
100 人年あたりの発現率（95% CI）	-	0.0 (- , -)	0.0 (- , -)	-

人年は，発現例では投与開始から初回発現まで，発現例以外では投与開始から後観察までの期間を集計した。
100 人年あたりの発現率は，100 × 発現例数 / 追跡期間（人年）として算出した。
Source：CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.1.5.2.2

6. 臨床検査値

クレアチンキナーゼの上昇及びリンパ球数の減少が認められた。なお，関連する有害事象として，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（7.8%）及びリンパ球数減少（3.0%）が報告された。

7. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

バイタルサイン及び心電図所見に，注目すべき傾向はみられなかった。

2.7.6.28.7 結論

ACR 改善率及びその他の有効性評価項目の改善は, 試験期間を通して維持された。ASP015K は, 長期投与時におおむね安全で良好な忍容性を示した。

2.7.6.29 海外継続投与試験［CL-RA25］：添付資料番号 5.3.5.2-2

2.7.6.29.1 試験方法

試験の標題：A Phase 2 Open-label, Noncomparative, Multicenter Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of ASP015K in Subjects Previously Enrolled in a Phase 2 ASP015K Rheumatoid Arthritis Study

治験実施施設：欧米 51 施設（米国，ベルギー，ブルガリア，チェコ共和国，ハンガリー，ポーランド，コロンビア，メキシコ）

公表文献：なし

試験期間

試験開始日（最初の組み入れ日）：2012 年 9 月 26 日

試験終了日（最終の評価日）：2016 年 3 月 25 日

開発のフェーズ：第 2 相

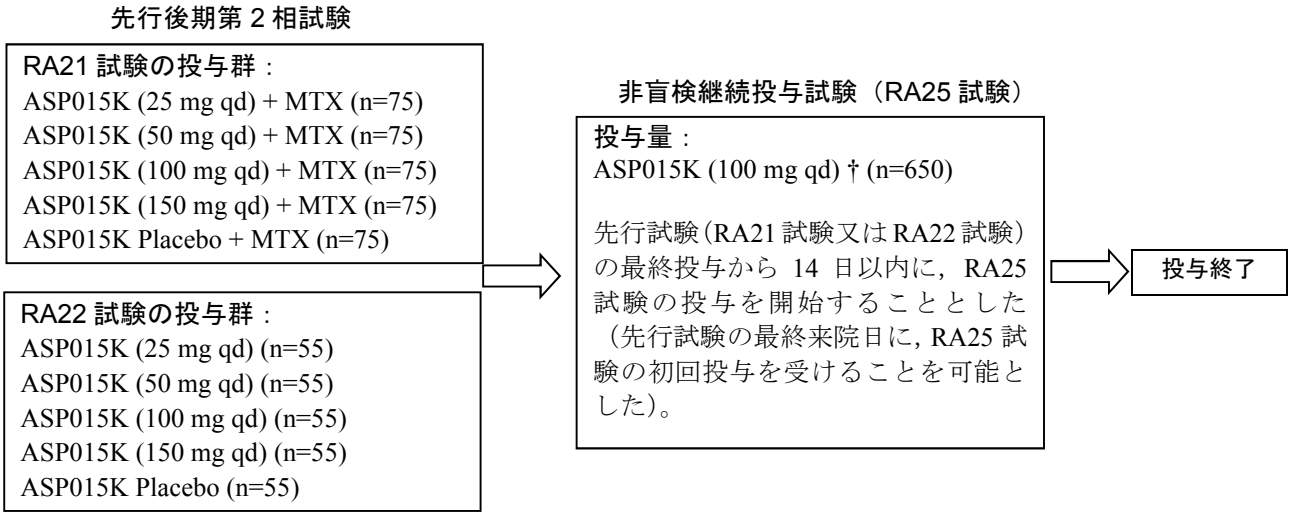
目的

以下のいずれかのプラセボ対照二重盲検後期第 2 相試験を完了した関節リウマチ患者を対象に，ASP015K の長期投与時の安全性及び有効性を検討する。

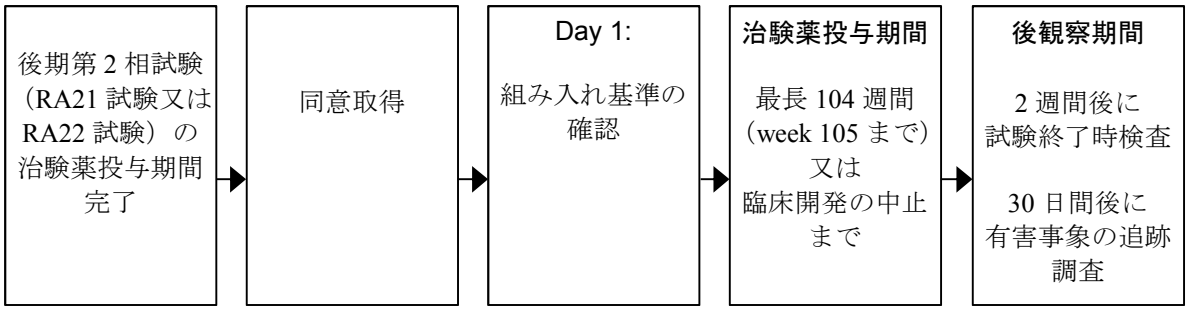
- 海外後期第 2 相試験［CL-RA21］（以下，RA21 試験）：患者はメトトレキサート（MTX）（7.5～25 mg/週）併用下で，ASP015K 又はプラセボを 12 週間投与された。
- 海外後期第 2 相試験［CL-RA22］（以下，RA22 試験）：患者は ASP015K 又はプラセボを 12 週間投与された（MTX の併用なし）。

試験方法

中等度及び重度の関節リウマチ患者を対象とした後期第 2 相試験（RA21 試験又は RA22 試験）を完了し，本長期試験（以下，RA25 試験）への参加を希望した患者を対象に，多施設共同，非盲検，継続試験として実施した。ASP015K 100 mg を最長 104 週間 1 日 1 回食後に経口投与した。



† RA25 試験で，事前に規定した有害事象又は臨床検査所見がみられた場合は，50 mg/日への減量を可能とした。



被験者数（計画時）

海外後期第 2 相試（RA21 試験及び RA22 試験）からの移行患者として，最大 650 例

対象被験者・選択基準・除外基準

主な選択基準

- 同意取得時点で 18 歳以上の男女の患者
- 中等度又は重度の関節リウマチを有し，後期第 2 相試験（RA21 試験又は RA22 試験）を完了した患者

主な除外基準

- 大きな手術の予定がある患者
- RA25 試験の投与開始前 14 日以内に，再検査においても，臨床検査値が以下の基準に合致した患者；
  - ヘモグロビン ＜8 g/dL
  - 白血球数 ＜2000/mm^3
  - 絶対好中球数（ANC）＜1000/mm^3

- 絶対リンパ球数（ALC）＜500/mm^3
- 血小板数 ＜50000/mm^3
- アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT） ≥3 × 基準値上限（ULN）
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST） ≥3 × ULN
- 総ビリルビン ≥2 × ULN
- クレアチンホスホキナーゼ ＞1.5 × ULN（2 回の連続した採血［7 日間以上経過］で検査値が安定しており，筋肉痛，筋力低下又は重度で異常な筋痙攣等の症状がない場合は除く）

治験薬

被験薬：ASP015K■ 50 mg，100 mg

治験薬の用法・用量

ASP015K 100 mg を 1 日 1 回食後に経口投与した。事前に規定した有害事象又は臨床検査異常の発現時には，50 mg/日への減量を可能とした。初回の投与は，ベースライン来院日（Day 1）に実施すべき全ての評価及び検査が終了後，各施設において行った。

試験期間

治験薬投与期間：最長 104 週間

後観察期間：2 週間及び 30 日間

評価項目

1. 有効性

- 各週の ACR20%改善率，ACR50%改善率及び ACR70%改善率
- ACR/EULAR，DAS28-CRP，DAS28-ESR，Simplified Disease Activity Index（SDAI）及び Clinical Disease Activity Index（CDAI）基準を用いた寛解率
- ACR comonents and DAS28 各項目
- DAS28-CRP スコア
- Functional Assessment of Chronic Illness Therapy（FACIT）−Fatigue スコア
- SF-36v2 スコア

2. 安全性

(1) 全般

有害事象，臨床検査，バイタルサイン（口腔体温，脈拍数，坐位血圧），12 誘導心電図，身体所見

(2) 有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) guidelines Version 4.03 の基準を用いて判定した。

(3) 治験薬との関連性の判定基準

治験担当医師が以下の基準で判定し，「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」のいずれかに該当したものを，治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）と定義した。

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合 ・要因として合併症・基礎疾患や他の薬剤による説明もできる場合 ・投与中止に関する情報が不明確な場合
たぶん関連あり	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合 ・再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快をしめす場合 ・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

統計手法

1. 解析対象集団

- Full analysis set（FAS）：試験に組み入れられ，治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者を FAS とした。有効性の解析には，FAS を用いた。
- 安全性解析対象集団（SAF）：FAS と同様（試験に組み入れられ，治験薬を 1 回以上投与された被験者）。安全性の解析には，SAF を用いた。

2. 被験者背景及びその他の基準値

被験者背景及びその他のベースラインの値について，投与群ごとに要約した。

3. 有効性

ASP015K 100 mg を 1 日 1 回投与したときの有効性は，主に米国リウマチ学会（ACR）の改善率の基準を用いて，ベースラインからの ACR20%改善率，ACR50%改善率及び ACR70%改善率を評価した。ベースラインの定義及び変化量の算出は以下のとおりとした。

- 先行試験（RA21 試験及び RA22 試験）でのベースラインは，先行試験における治験薬初回投与直前の値（スクリーニング時又は Day 1）とした。
- RA21/RA22 試験のベースラインからの変化量は，「各規定来院日の値 －RA21 試験又は RA22 試験でのベースライン値」として算出した。
- RA21/RA22 試験のベースラインからの変化率は，「（変化量／RA21 試験又は RA22 試験のベースライン値）× 100」として算出した。
- RA25 試験でのベースライン（Day 1）は，RA25 試験における治験薬初回投与直前の値とした。なお，RA25 試験の初回投与は，Day 1 で規定された全ての評価及び検査を終了後，治験実施施設で行うこととした。
- RA25 試験のベースライン（Day 1）からの変化量は，「各規定来院日の値 －RA25 試験でのベースライン値」として算出した。

- RA25 試験のベースライン（Day 1）からの変化率は，「（変化量／RA25 試験でのベースライン値）× 100」として算出した。

4. 安全性

有害事象，臨床検査値，バイタルサイン及び 12 誘導心電図について集計を行った。

2.7.6.29.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

RA25 試験における患者の内訳及び解析対象集団を，先行試験（RA21 試験及び RA22 試験）での投与群も含めて，表 2.7.6.29- 1 に示した。

表 2.7.6.29- 1　患者の内訳及び解析対象集団

	ASP015K 100 mg（先行試験の投与群別）					合計 RA25 (n=611)
	RA21/RA22 プラセボ (n=116)	RA21/RA22 ASP015K 25 mg (n=112)	RA21/RA22 ASP015K 50 mg (n=124)	RA21/RA22 ASP015K 100 mg (n=128)	RA21/RA22 ASP015K 150 mg (n=131)	
RA25 試験組み入れ数 (n, %)	116 (100)	112 (100)	124 (100)	128 (100)	131 (100)	611 (100)
RA21 試験†	67 (57.8)	61 (54.5)	76 (61.3)	77 (60.2)	71 (54.2)	352 (57.6)
RA22 試験	49 (42.2)	51 (45.5)	48 (38.7)	51 (39.8)	60 (45.8)	259 (42.4)
RA25 試験 SAF/FAS (n, %)	116 (100)	112 (100)	124 (100)	128 (100)	131 (100)	611 (100)
試験完了	66 (56.9)	60 (53.6)	61 (49.2)	67 (52.3)	65 (49.6)	319 (52.2)
試験中止‡	50 (43.1)	52 (46.4)	63 (50.8)	61 (47.7)	66 (50.4)	292 (47.8)
主な中止理由 (n, %)						
有害事象	9 (18.0)	10 (19.2)	6 (9.5)	12 (19.7)	4 (6.1)	41 (14.0) §
死亡	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.5)	2 (0.7)
効果不十分	5 (10.0)	4 (7.7)	8 (12.7)	9 (14.8)	6 (9.1)	32 (11.0)
観察継続不能	4 (8.0)	2 (3.8)	3 (4.8)	1 (1.6)	3 (4.5)	13 (4.5)
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.3)
同意の撤回	16 (32.0)	16 (30.8)	25 (39.7)	18 (29.5)	21 (31.8)	96 (32.9)
中止基準に合致	8 (16.0)	10 (19.2)	14 (22.2)	13 (21.3)	17 (25.8)	62 (21.2)
13 週までに TJC 及び SJC に 20%の改善がみられなかった	6 (12.0)	5 (9.6)	5 (7.9)	4 (6.6)	9 (13.6)	29 (9.9)
実施施設終了	2 (4.0)	5 (9.6)	1 (1.6)	2 (3.3)	4 (6.1)	14 (4.8)
その他	0	0	1 (1.6)	0	1 (1.5)	2 (0.7)

TJC: tender joint count，SJC: swollen joint count

† RA21 試験の患者は，治験薬と MTX を併用した。

‡ RA25 試験の治験薬初回投与から最終投与までの中止例

§ 有害事象による中止例に，死亡例は含めなかった。

Source：CL-RA25（5.3.5.2-2）Table 12.1.1.1 (All patients with informed consent); Table 12.1.1.2 (All enrolled patients), Table 12.1.1.3 (SAF)

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

RA25 試験に参加した 611 例のうち，大半が女性（82.5%）であった。多くが 65 歳未満（83.1%）で，白人（78.7%）であり，ヒスパニック・ラテン系は 26.5%，非ヒスパニック・ラテン系は 73.5%であった。地理的地域別では，北米又は欧州はそれぞれ約 42.0%であり，ラテンアメリカは約 16.0%であった（表 2.7.6.29- 2）。

関節リウマチの罹病期間（中央値）は 6.7 年（範囲：0.5～44 年）で，発症時の年齢（平均値）は 44.85 歳であった。217 例（35.5%）が抗 TNF 製剤を含む biologic DMARDs の治療歴を有していた。試験実施中に，MTX を併用した患者は 366 例（59.9%），プレドニゾンを併用した患者は 160 例（26.2%），メチルプレドニゾロンを併用した患者は 142 例（23.2%）であった。

表 2.7.6.29- 2　人口統計学的特性（SAF）

		ASP015K 100 mg（先行試験の投与群別）					
		RA21/RA22 プラセボ (n=116)	RA21/RA22 ASP015K 25 mg (n=112)	RA21/RA22 ASP015K 50 mg (n=124)	RA21/RA22 ASP015K 100 mg (n=128)	RA21/RA22 ASP015K 150 mg (n=131)	合計 RA25 (n=611)
性別, n (%)	男性	17 (14.7)	19 (17.0)	22 (17.7)	22 (17.2)	27 (20.6)	107 (17.5)
	女性	99 (85.3)	93 (83.0)	102 (82.3)	106 (82.8)	104 (79.4)	504 (82.5)
年齢層, n (%)	65 歳未満	100 (86.2)	94 (83.9)	104 (83.9)	107 (83.6)	103 (78.6)	508 (83.1)
	65 歳以上	16 (13.8)	18 (16.1)	20 (16.1)	21 (16.4)	28 (21.4)	103 (16.9)
EudraCT 年齢層, n (%)	18 歳～64 歳	100 (86.2)	94 (83.9)	104 (83.9)	107 (83.6)	103 (78.6)	508 (83.1)
	65 歳～84 歳	16 (13.8)	18 (16.1)	20 (16.1)	20 (15.6)	28 (21.4)	102 (16.7)
	85 歳以上	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)
年齢，歳（RA25 試験の Day 1）	平均値（SD）	52.4 (12.14)	52.2 (11.48)	53.3 (11.53)	54.5 (12.05)	54.2 (12.39)	53.4 (11.93)
	中央値	53.0	51.0	54.0	56.0	54.0	54.0
	最小値 - 最大値	23 – 79	27 – 79	24 – 79	24 – 92	22 – 82	22 – 92
人種, n (%)	白人	94 (81.0)	86 (76.8)	93 (75.0)	106 (82.8)	102 (77.9)	481 (78.7)
	黒人／AfrAm	3 (2.6)	4 (3.6)	6 (4.8)	2 (1.6)	6 (4.6)	21 (3.4)
	アジア人	2 (1.7)	1 (0.9)	0	0	3 (2.3)	6 (1.0)
	AmInd or Al native	0	1 (0.9)	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	5 (0.8)
	native Haw or other PacIsl	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (0.3)
	その他	17 (14.7)	20 (17.9)	22 (17.7)	19 (14.8)	18 (13.7)	96 (15.7)
民族, n (%)	ヒスパニック・ラテン系	27 (23.3)	34 (30.4)	36 (29.0)	36 (28.1)	29 (22.1)	162 (26.5)
	非ヒスパニック・ラテン系	89 (76.7)	78 (69.6)	88 (71.0)	92 (71.9)	102 (77.9)	449 (73.5)
地理的地域, n (%)	北米	48 (41.4)	46 (41.1)	54 (43.5)	52 (40.6)	56 (42.7)	256 (41.9)
	欧州	51 (44.0)	47 (42.0)	49 (39.5)	56 (43.8)	55 (42.0)	258 (42.2)
	ラテンアメリカ	17 (14.7)	19 (17.0)	21 (16.9)	20 (15.6)	20 (15.3)	97 (15.9)
体重 (kg)（RA21/RA22 試験）	n	115	112	124	128	131	610
	平均値（SD）	74.95(16.472)	76.48(19.036)	76.60(18.854)	78.17(21.847)	75.92(20.523)	76.45(19.473)
	中央値	73.30	71.25	73.50	73.97	71.21	72.72
	最小値 - 最大値	33.2 – 119.7	48.4 – 131.1	44.0 – 135.6	43.0 – 144.7	46.7 – 143.3	33.2 – 144.7
体重 (kg)（RA25 試験の Day 1）	n	116	112	124	128	131	611
	平均値（SD）	74.57(16.288)	76.47(18.924)	76.55(18.960)	78.41(22.633)	76.60(20.428)	76.56(19.614)
	中央値	73.00	70.90	74.00	74.00	72.00	73.00
	最小値 - 最大値	34.1 – 119.7	48.4 – 130.4	45.0 – 138.3	43.0 – 148.9	46.3 – 151.5	34.1 – 151.5
身長 (cm)（RA21 試験又は RA22 試験のスクリーニング時）	n	115	112	124	128	131	610
	平均値（SD）	161.9 (9.36)	163.0 (9.06)	162.3 (9.30)	163.7 (10.48)	164.4 (9.21)	163.1 (9.52)
	中央値	161.5	162.0	162.0	162.0	165.0	162.3
	最小値 - 最大値	135 – 189	145 – 190	142 – 191	143 – 193	142 – 185	135 – 193
BMI (kg/m^2)（RA21/RA22 試験のスクリーニング時）	n	115	112	124	128	131	610
	平均値（SD）	28.61 (6.282)	28.67 (6.116)	29.03 (6.535)	28.98 (6.824)	27.89 (6.121)	28.63 (6.381)
	中央値	27.70	27.91	27.59	27.32	26.64	27.54
	最小値 - 最大値	18.0 – 50.0	17.8 – 45.0	17.4 – 48.4	17.9 – 48.5	17.2 – 47.1	17.2 – 50.0
BMI (kg/m^2)（RA25 試験の Day 1）	n	115	112	124	128	131	610
	平均値（SD）	28.56 (6.177)	28.68 (6.114)	29.01 (6.592)	29.04 (7.022)	28.16 (6.130)	28.69 (6.414)
	中央値	27.82	27.99	27.95	27.27	26.81	27.65
	最小値 - 最大値	17.6 – 49.7	17.8 – 46.1	17.6 – 49.4	18.2 – 49.9	16.8 – 46.0	16.8 – 49.9

AfAm : アフリカ系アメリカ人, AmInd or Al native : アメリカインディアン又はアラスカ原住民, Haw or other PacIsl : ハワイ原住民又は太平洋諸島民
Source：CL-RA25（5.3.5.2-2）Table 12.1.2.1.1

2.7.6.29.3 治験薬の曝露

各群の曝露期間の平均値（SD）は 558.5（243.55）日，中央値は 720 日（範囲：1～771 日）であった。半数以上の患者（349 例，57.1%）が，ASP015K を 674 日以上投与された。

2.7.6.29.4 有効性

RA25 試験の患者全体の平均値では，有効性評価項目の ACR20／ACR50／ACR70 改善率に良好な結果が認められた。105 週での RA21/RA22 試験のベースラインからの ACR 改善率は，ACR20 67.8%，ACR50 46.5%，ACR70 32.2%であり，RA25 試験のベースライン（Day 1）からの改善率は，ACR20 39.9%，ACR50 22.0%，ACR70 12.6%であった（表 2.7.6.29- 3）。

ACR 改善率の各項目及び DAS28 のベースラインからの変化量についても，良好な結果が認められた。これらの評価項目（TJC68，TJC28，SJC66，SJC28，CRP，ESR，SGAP，SGA，PGA，HAQ-DI，DAS28-CRP スコア及び DAS28-ESR スコア）では，RA21/RA22 試験のベースラインからの改善がみられ, RA25 試験のベースラインからも顕著ではないものの継続した改善が認められた。ただし，ESR では RA25 試験のベースラインからの変化率の中央値は 0%であった。

ACR/EULAR 寛解基準による寛解例は，RA25 試験のベースラインでは 37 例（6.1%）であり，105 週時までに 65 例（10.6%）に増加した。DAS28-CRP 寛解基準による寛解例は，RA25 試験のベースラインでは 128 例（20.9%）であり，105 週時までに 135 例（41.8%）に増加した。

SDAI の寛解基準による寛解例は，RA25 試験のベースラインでは 70 例（11.5%）であり，105 週時までに 95 例（29.4%）に増加した。CDAI の寛解基準による寛解例は，RA25 試験のベースラインでは 70 例（11.5%）であり，105 週時までに 103 例（31.8%）に増加した。SDAI，CDAI 及び FACIT-Fatigue スコアのベースライン（RA21/RA22 試験のベースライン及び RA25 試験のベースライン）からの変化量にも改善がみられた。

SF-36v2 に基づく QOL のベースライン（RA21/RA22 試験のベースライン及び RA25 試験のベースライン）からの変化量についても，身体的側面及び精神的側面，並びに役割／社会的側面の各項目で改善がみられた。

表 2.7.6.29- 3　RA25 試験の 105 週におけるベースラインからの ACR20/50/70 改善率（FAS）（LOCF）

先行試験の投与群／RA25 試験の投与量	RA21/RA22 試験のベースラインからのレスポンダー				RA25 試験のベースラインからのレスポンダー			
	n	ACR20 n (%)	ACR50 n (%)	ACR70 n (%)	n	ACR20 n (%)	ACR50 n (%)	ACR70 n (%)
105 週								
Placebo/ ASP015K 100 mg	115	84 (73.0)	61 (53.0)	42 (36.5)	92	49 (53.3)	29 (31.5)	19 (20.7)
ASP015K 25 mg/100 mg	112	75 (67.0)	48 (42.9)	33 (29.5)	94	42 (44.7)	24 (25.5)	14 (14.9)
ASP015K 50 mg/100 mg	123	80 (65.0)	60 (48.8)	42 (34.1)	94	33 (35.1)	19 (20.2)	14 (14.9)
ASP015K 100 mg/100 mg	127	80 (63.0)	57 (44.9)	43 (33.9)	85	30 (35.3)	13 (15.3)	4 (4.7)
ASP015K 150 mg/100 mg	131	93 (71.0)	57 (43.5)	36 (27.5)	89	27 (30.3)	15 (16.9)	6 (6.7)
Total	608	412 (67.8)	283 (46.5)	196 (32.2)	454	181 (39.9)	100 (22.0)	57 (12.6)

Source：CL-RA25（5.3.5.2-2）ACR20-CRP Table 12.3.1.1.1.1, Table 12.3.1.1.2.1; ACR50-CRP Table 12.3.1.2.1.1, Table 12.3.1.2.2.1; ACR70-CRP Table 12.3.1.3.1.1, Table 12.3.1.3.2.1

2.7.6.29.5 安全性

1. 有害事象の概要

本試験（海外継続投与試験［CL-RA25］）で ASP015K の投与を受けた 611 例のうち, 463 例（75.8%）に有害事象が発現した（表 2.7.6.29- 4）。

表 2.7.6.29- 4　有害事象の発現状況（SAF）

	ASP015K 100 mg（先行試験の投与群別）					合計 RA25 (n=611)
	RA21/RA22 プラセボ (n=116)	RA21/RA22 ASP015K 25 mg (n=112)	RA21/RA22 ASP015K 50 mg (n=124)	RA21/RA22 ASP015K 100 mg (n=128)	RA21/RA22 ASP015K 150 mg (n=131)	
n (%)						
有害事象	80 (69.0)	85 (75.9)	98 (79.0)	101 (78.9)	99 (75.6)	463 (75.8)
副作用 [a]	39 (33.6)	38 (33.9)	49 (39.5)	47 (36.7)	49 (37.4)	222 (36.3)
死亡	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.3)
重篤な有害事象	14 (12.1)	11 (9.8)	14 (11.3)	25 (19.5)	16 (12.2)	80 (13.1)
重篤な副作用 [a]	5 (4.3)	6 (5.4)	5 (4.0)	5 (3.9)	3 (2.3)	24 (3.9)
Grade 3 以上の有害事象	13 (11.2)	10 (8.9)	15 (12.1)	23 (18.0)	17 (13.0)	78 (12.8)
投与中止に至った有害事象	9 (7.8)	9 (8.0)	8 (6.5)	11 (8.6)	6 (4.6)	43 (7.0)
投与中止に至った副作用 [a]	8 (6.9)	7 (6.3)	5 (4.0)	3 (2.3)	4 (3.1)	27 (4.4)
投与中止に至った重篤な有害事象	2 (1.7)	1 (0.9)	3 (2.4)	5 (3.9)	2 (1.5)	13 (2.1)
投与中止に至った重篤な副作用 [a]	2 (1.7)	1 (0.9)	3 (2.4)	1 (0.8)	1 (0.8)	8 (1.3)

RA21：海外後期第 2 相試験［CL-RA21］, RA22：海外後期第 2 相試験［CL-RA22］, RA25：海外継続投与試験［CL-RA25］
発現例数（割合%）
a：治験担当医師により治験薬との関連性が「たぶん関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された有害事象を副作用とした。
Source：CL-RA25（5.3.5.2-2）Table 12.6.1.1

2. 有害事象及び副作用

最もよくみられた有害事象は上気道感染（77 例，12.6%）で，次いで尿路感染（53 例，8.7%），気管支炎（42 例，6.9%）及び鼻咽頭炎（42 例，6.9%）であった（表 2.7.6.29- 5）。副作用は 222 例（36.3%）に報告された。よくみられた副作用は，上気道感染（41 例，6.7%），高コレステロール血症（26 例，4.3%）及び細菌性尿路感染（21 例，3.4%）であった（表 2.7.6.29- 6）。

100 患者人年（100PY）あたりの発現率では，最もよくみられた有害事象は上気道感染（98 件，9.9/100PY）で，次いで尿路感染（72 件，7.2/100PY），鼻咽頭炎（56 件，5.6/100PY）及び気管支炎（52 件，5.2/100PY）であった。

有害事象の多くは軽度（Grade 1：158 例，25.9%）又は中等度（Grade 2：227 例，37.2%）であった。Grade 3 以上の有害事象は 78 例（12.8%）にみられ，Grade 3 の有害事象は 71 例（11.6%）に発現した。生命を脅かす有害事象（Grade 4）は 5 例（0.8%）に発現し，その内訳は急性腎不全 1 例，心筋梗塞 1 例，穿孔性潰瘍 1 例，3 件の事象（不整脈，術中出血及び呼吸不全）が発現した 1 例及び消化器癌 1 例であった。これらのうち，急性腎不全は治験担当医師により治験薬と関連あるかもしれないと判断された。死に至る有害事象（Grade 5）は 2 例に発現した。よくみられた Grade 3 以上の有害事象は，関節リウマチ（5 例，0.8%），虫垂炎，尿路感染，貧血，頭痛及び妊娠（各 3 例，0.5%），胃腸炎，筋骨格痛，医療機器合併症，非心臓性胸痛，腹痛，悪心，慢性閉塞性肺疾患，狭心症，胆石症，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び急性腎不全（各 2 例，0.3%）であった。

表 2.7.6.29- 5　2%以上の患者に発現した有害事象一覧（SAF）

MedDRA v14.0 基本語（PT）	ASP015K 100 mg（先行試験の投与群別）					合計 RA25 (n=611)
	RA21/RA22 プラセボ (n=116)	RA21/RA22 ASP015K 25 mg (n=112)	RA21/RA22 ASP015K 50 mg (n=124)	RA21/RA22 ASP015K 100 mg (n=128)	RA21/RA22 ASP015K 150 mg (n=131)	
全体	80 (69.0)	85 (75.9)	98 (79.0)	101 (78.9)	99 (75.6)	463 (75.8)
上気道感染	19 (16.4)	9 (8.0)	15 (12.1)	17 (13.3)	17 (13.0)	77 (12.6)
尿路感染	14 (12.1)	9 (8.0)	8 (6.5)	16 (12.5)	6 (4.6)	53 (8.7)
気管支炎	12 (10.3)	10 (8.9)	12 (9.7)	3 (2.3)	5 (3.8)	42 (6.9)
鼻咽頭炎	7 (6.0)	9 (8.0)	12 (9.7)	10 (7.8)	4 (3.1)	42 (6.9)
高コレステロール血症	5 (4.3)	8 (7.1)	11 (8.9)	5 (3.9)	9 (6.9)	38 (6.2)
頭痛	6 (5.2)	5 (4.5)	7 (5.6)	12 (9.4)	3 (2.3)	33 (5.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9 (7.8)	5 (4.5)	4 (3.2)	4 (3.1)	7 (5.3)	29 (4.7)
関節リウマチ	6 (5.2)	4 (3.6)	8 (6.5)	7 (5.5)	3 (2.3)	28 (4.6)
細菌性尿路感染	5 (4.3)	5 (4.5)	3 (2.4)	7 (5.5)	8 (6.1)	28 (4.6)
下痢	7 (6.0)	3 (2.7)	7 (5.6)	7 (5.5)	3 (2.3)	27 (4.4)
インフルエンザ	3 (2.6)	3 (2.7)	6 (4.8)	10 (7.8)	5 (3.8)	27 (4.4)
高血圧	3 (2.6)	4 (3.6)	7 (5.6)	5 (3.9)	7 (5.3)	26 (4.3)
悪心	8 (6.9)	2 (1.8)	5 (4.0)	8 (6.3)	2 (1.5)	25 (4.1)
咽頭炎	1 (0.9)	6 (5.4)	4 (3.2)	7 (5.5)	3 (2.3)	21 (3.4)
副鼻腔炎	4 (3.4)	3 (2.7)	2 (1.6)	4 (3.1)	7 (5.3)	20 (3.3)
貧血	4 (3.4)	2 (1.8)	2 (1.6)	9 (7.0)	2 (1.5)	19 (3.1)
背部痛	4 (3.4)	2 (1.8)	4 (3.2)	3 (2.3)	2 (1.5)	15 (2.5)
腹痛	2 (1.7)	3 (2.7)	3 (2.4)	4 (3.1)	2 (1.5)	14 (2.3)
帯状疱疹	1 (0.9)	2 (1.8)	4 (3.2)	2 (1.6)	5 (3.8)	14 (2.3)
膀胱炎	4 (3.4)	3 (2.7)	2 (1.6)	3 (2.3)	1 (0.8)	13 (2.1)
胃炎	2 (1.7)	2 (1.8)	4 (3.2)	3 (2.3)	2 (1.5)	13 (2.1)
高トリグリセリド血症	2 (1.7)	3 (2.7)	4 (3.2)	1 (0.8)	3 (2.3)	13 (2.1)
変形性関節症	2 (1.7)	3 (2.7)	2 (1.6)	5 (3.9)	1 (0.8)	13 (2.1)

RA21:海外後期第 2 相試験[CL-RA21], RA22:海外後期第 2 相試験[CL-RA22], RA25:海外継続投与試験[CL-RA25]
発現例数（割合%）
Source：CL-RA25（5.3.5.2-2）Table 12.6.1.2.2

表 2.7.6.29- 6　1%以上の患者に発現した副作用一覧（SAF）

MedDRA v14.0 基本語（PT）	ASP015K 100 mg（先行試験の投与群別）					合計 RA25 (n=611)
	RA21/RA22 プラセボ (n=116)	RA21/RA22 ASP015K 25 mg (n=112)	RA21/RA22 ASP015K 50 mg (n=124)	RA21/RA22 ASP015K 100 mg (n=128)	RA21/RA22 ASP015K 150 mg (n=131)	
全体	39 (33.6)	38 (33.9)	49 (39.5)	47 (36.7)	49 (37.4)	222 (36.3)
上気道感染	7 (6.0)	5 (4.5)	8 (6.5)	10 (7.8)	11 (8.4)	41 (6.7)
高コレステロール血症	2 (1.7)	5 (4.5)	9 (7.3)	5 (3.9)	5 (3.8)	26 (4.3)
細菌性尿路感染	4 (3.4)	4 (3.6)	2 (1.6)	5 (3.9)	6 (4.6)	21 (3.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (5.2)	3 (2.7)	3 (2.4)	3 (2.3)	4 (3.1)	19 (3.1)
尿路感染	3 (2.6)	5 (4.5)	2 (1.6)	6 (4.7)	1 (0.8)	17 (2.8)
頭痛	3 (2.6)	3 (2.7)	3 (2.4)	6 (4.7)	1 (0.8)	16 (2.6)
気管支炎	5 (4.3)	4 (3.6)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	11 (1.8)
咽頭炎	0	3 (2.7)	4 (3.2)	3 (2.3)	1 (0.8)	11 (1.8)
副鼻腔炎	2 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.6)	3 (2.3)	1 (0.8)	9 (1.5)
高トリグリセリド血症	0	1 (0.9)	4 (3.2)	1 (0.8)	3 (2.3)	9 (1.5)
下痢	2 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.6)	3 (2.3)	1 (0.8)	9 (1.5)
好中球減少症	2 (1.7)	3 (2.7)	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (0.8)	9 (1.5)
帯状疱疹	1 (0.9)	1 (0.9)	4 (3.2)	0	2 (1.5)	8 (1.3)
悪心	3 (2.6)	2 (1.8)	2 (1.6)	1 (0.8)	0	8 (1.3)
高血圧	0	1 (0.9)	3 (2.4)	2 (1.6)	2 (1.5)	8 (1.3)
肝酵素上昇	0	2 (1.8)	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	6 (1.0)
貧血	2 (1.7)	0	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (0.8)	6 (1.0)

RA21:海外後期第 2 相試験[CL-RA21], RA22:海外後期第 2 相試験[CL-RA22], RA25:海外継続投与試験[CL-RA25]
発現例数（割合%）
Source：CL-RA25（5.3.5.2-2）Table 12.6.1.3

3. 死亡及び重篤な有害事象

本試験（RA25 試験）の治験薬投与開始後に，死亡が 2 例に認められた。1 例は交通事故によるもの，もう 1 例は心停止によるものであった。いずれも治験担当医師により治験薬との関連性は否定された（表 2.7.6.29- 7）。

表 2.7.6.29- 7　死亡例一覧

症例番号 国	年齢 性別	有害事象 [a]	死亡日 [b]	最終投与日 [b]	治験薬との関連性
ASP015K 150 mg/100 mg					
322720187 米国	56 歳 男性	交通事故	Day 365	Day 365	否定できる
ASP015K 100 mg/100 mg					
323300254 ポーランド	55 歳 女性	心停止	Day 215	Day 214	否定できる

a：MedDRA version 14.0 基本語（PT）

b：RA25 試験の治験薬投与開始日を Day 1 とした。

Source：CL-RA25（5.3.5.2-2）Appendix 13.2.7.3

重篤な有害事象（死亡例を含む）が 80 例（13.1%）にみられた。最もよくみられた重篤な有害事象は関節リウマチ（6 例，1.0%）で，次いで卵巣嚢胞（4 例，0.7%），貧血，急性腎不全，尿路感染（各 3 例，0.5%）であった（表 2.7.6.29- 8）。重篤な有害事象が発現した 80 例のうち，24 例（3.9%）の事象が治験薬との関連性を否定できないと判断された。

表 2.7.6.29- 8　2 例以上に発現した重篤な有害事象一覧（SAF）

MedDRA v14.0 基本語（PT）	ASP015K 100 mg（先行試験の投与群別）					合計 RA25 (n=611)
	RA21/RA22 プラセボ (n=116)	RA21/RA22 ASP015K 25 mg (n=112)	RA21/RA22 ASP015K 50 mg (n=124)	RA21/RA22 ASP015K 100 mg (n=128)	RA21/RA22 ASP015K 150 mg (n=131)	
全体	14 (12.1)	11 (9.8)	14 (11.3)	25 (19.5)	16 (12.2)	80 (13.1)
関節リウマチ	1 (0.9)	–	3 (2.4)	2 (1.6)	–	6 (1.0)
卵巣嚢胞	1 (0.9)	–	–	1 (0.8)	2 (1.5)	4 (0.7)
貧血	1 (0.9)	–	–	2 (1.6)	–	3 (0.5)
急性腎不全	–	1 (0.9)	1 (0.8)	1 (0.8)	–	3 (0.5)
尿路感染	–	–	–	3 (2.3)	–	3 (0.5)
虫垂炎	1 (0.9)	–	–	–	1 (0.8)	2 (0.3)
憩室炎	1 (0.9)	–	–	–	1 (0.8)	2 (0.3)
基底細胞癌	–	–	1 (0.8)	1 (0.8)	–	2 (0.3)
子宮平滑筋腫	–	1 (0.9)	–	1 (0.8)	–	2 (0.3)
狭心症	–	–	–	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.3)
胸痛	–	–	–	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.3)
大腸炎	–	1 (0.9)	–	1 (0.8)	–	2 (0.3)
胆石症	1 (0.9)	–	1 (0.8)	–	–	2 (0.3)

RA21：海外後期第 2 相試験［CL-RA21］, RA22：海外後期第 2 相試験［CL-RA22］, RA25：海外継続投与試験［CL-RA25］
発現例数（割合%）

－：0

Source：CL-RA25（5.3.5.2-2）Table 12.6.1.8

4．投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象が 43 例（7.0%）にみられた。投与中止に至った有害事象で最もよくみられたのは妊娠（5 例，0.8%）で，次いで血中クレアチンホスホキナーゼ増加（4 例，0.7%），貧血及び頭痛（各 3 例，0.5%）であった（表 2.7.6.29- 9）。43 例のうち，27 例（4.4%）の事象は治験担当医師により治験薬との関連性を否定できないと判断された。投与中止に至った重篤な有害事象を発現した 13 例（2.1%）のうち，8 例（1.3%）の事象は治験薬との関連性を否定できないと判断された。

表 2.7.6.29- 9　2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象の一覧（SAF）

MedDRA v14.0 基本語（PT）	ASP015K 100 mg（先行試験の投与群別）					合計 RA25 (n=611)
	RA21/RA22 プラセボ (n=116)	RA21/RA22 ASP015K 25 mg (n=112)	RA21/RA22 ASP015K 50 mg (n=124)	RA21/RA22 ASP015K 100 mg (n=128)	RA21/RA22 ASP015K 150 mg (n=131)	
全体	9 (7.8)	9 (8.0)	8 (6.5)	11 (8.6)	6 (4.6)	43 (7.0)
妊娠	1 (0.9)	–	2 (1.6)	2 (1.6)	–	5 (0.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (2.6)	1 (0.9)	–	–	–	4 (0.7)
貧血	2 (1.7)	–	–	1 (0.8)	–	3 (0.5)
頭痛	–	–	1 (0.8)	2 (1.6)	–	3 (0.5)
気管支炎	1 (0.9)	1 (0.9)	–	–	–	2 (0.3)
下痢	–	1 (0.9)	–	1 (0.8)	–	2 (0.3)
憩室炎	1 (0.9)	–	–	–	1 (0.8)	2 (0.3)
帯状疱疹	1 (0.9)	–	1 (0.8)	–	–	2 (0.3)
関節リウマチ	–	1 (0.9)	–	1 (0.8)	–	2 (0.3)

RA21:海外後期第 2 相試験[CL-RA21], RA22:海外後期第 2 相試験[CL-RA22], RA25:海外継続投与試験[CL-RA25]
発現例数（割合%）
－：0
Source：CL-RA25（5.3.5.2-2）Table 12.6.1.12

5. 臨床検査値

先行試験（RA21/RA22）でのベースラインに対して，AST，ALT，アルカリホスファターゼ，総ビリルビン, 総コレステロール, 低比重リポ蛋白（LDL）コレステロール, 高比重リポ蛋白（HDL）コレステロール，ヘモグロビン，血中クレアチンホスホキナーゼ，クレアチニン及び血小板数には臨床的に意味のある増加は認められなかった。

免疫グロブリン A，E，G 及び M には，先行試験（RA21/RA22）でのベースラインに対して，臨床的に意味のある減少は認められなかった。

臨床的に重要な肝機能異常値が，27 例（4.4%）にみられた。

6. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

心電図に臨床的に重要な変動が認められた患者はなく，バイタルサインに臨床的に意味のある変動は認められなかった。

2.7.6.29.6 結論

本試験に組み入れられた中等度及び重度の関節リウマチ患者の健康状態を勘案すると，ASP015K は，先行試験（RA21 試験及び RA22 試験）で認められた臨床的効果を維持するとともに，更に改善させる傾向がみられた。また，忍容性は良好であり，新たな安全性所見は認められなかった。

2.7.6.30 海外乾癬前期第 2 相試験［CL-PS01］：添付資料番号 5.3.5.4-1

2.7.6.30.1 試験方法

試験の標題：A Phase 2a, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Sequential Group, Multiple-Dose Escalation Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ASP015K in Subjects with Moderate to Severe Plaque Psoriasis

治験実施施設：米国 11 施設

公表文献：Papp K, Pariser D, Catlin M, Wierz G, Ball G, Akinlade B, et al. A phase 2a randomized, double-blind, placebo-controlled, sequential dose-escalation study to evaluate the efficacy and safety of ASP015K, a novel Janus kinase inhibitor, in patients with moderate-to-severe psoriasis. Br J Dermatol. 2015;173:767-76.

試験期間

試験開始日（最初の組み入れ日）：2010 年 3 月 23 日

試験終了日（最終の評価日）：2011 年 7 月 27 日

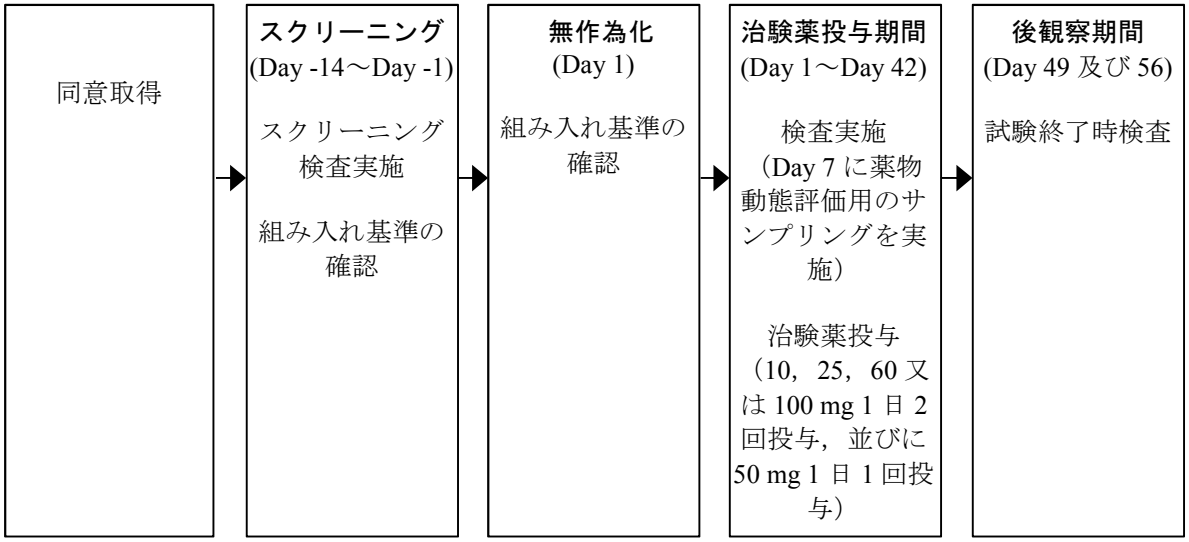
開発のフェーズ：前期第 2 相

目的

中等度及び重度の尋常性乾癬患者を対象に，ASP015K（10，25 mg，60 mg 又は 100 mg を 1 日 2 回，あるいは 50 mg を 1 日 1 回）を投与したときの有効性及び安全性をプラセボを対照に検討する。

試験方法

ASP015K を投与したときの有効性及び安全性を検討するために，中等度及び重度の尋常性乾癬患者を対象に，多施設共同，無作為化，プラセボ対照，二重盲検，逐次群，用量漸増，前期第 2 相試験として実施した。本試験は，4 用量（10，25，60 又は 100 mg）からなる 1 日 2 回投与（bid）の群と 50 mg を投与する 1 日 1 回投与（qd）の群から構成された。各コホートにおいて，全ての被験者が 1 週間以上治験薬の投与を受け，かつその安全性が確認された後に，次用量コホート（100 mg 1 日 2 回投与まで）へ移行することとした。100 mg 1 日 2 回投与コホートの組み入れを完了した後，50 mg 1 日 1 回投与のコホートを開始することとした。14 日間のスクリーニング期間の後，被験者を ASP015K 又はプラセボに 3:1 の割合で割り付け，治験薬を 6 週間食後に経口投与した。治験薬投与終了後の day 49 及び day 56 に後観察期を設けた。



被験者数（計画時）

治験薬投与例として，約 120 例（ASP015K 群各 18 例，プラセボ合計群 30 例）

被験者数設定の根拠

投与終了時における Psoriasis Area and Severity Index（PASI）スコアのベースラインからの変化量について，いずれかの ASP015K 群とプラセボ合計群との差（30%以上）を検証するにあたり，検出力 90%を確保するのに必要な被験者数は，標準偏差（SD）30%，有意水準両側 5%として，ASP015K は 1 群あたり 18 例，プラセボ合計群 30 例と算出された。

対象被験者・選択基準・除外基準

主な選択基準

- IRB にて承認された同意説明文書等に署名した患者
- 同意取得時に 18 歳以上である患者
- 6 カ月以上前に，中等度又は重度の尋常性乾癬と診断された患者
- スクリーニング時及びベースライン時に，尋常性乾癬病変を有する体表面積（BSA）が 10%以上である患者
- 閉経から 2 年以上経過している，又は不妊手術を受けたことが医療機関からの文書で確認できる女性患者
- スクリーニング時の妊娠検査が陰性であることが確認され，授乳中ではない女性患者
- 試験期間中及び治験薬最終投与後 60 日間，精子を提供しない旨に同意した男性患者

治験薬

被験薬：ASP015K[redacted] 10 mg，25 mg，50 mg

対照薬：ASP015K プラセボ[redacted]

治験薬の用法・用量

1 日 1 回又は 1 日 2 回食後に 6 週間経口投与した。

試験期間

スクリーニング期間：14 日間以内

治験薬投与期間：6 週間

後観察期間：2 日間（Day 49 及び Day 56）

評価項目

1. 有効性

主要評価項目

- PASI スコア

副次評価項目

- Physician Static Global Assessment（PSGA）スコア
- 尋常性乾癬病変を有する体表面積の割合（%BSA）

2. 薬物動態

各来院時における血漿中 ASP015K 濃度

3. 薬力学

皮膚パンチ生検の組織病理学的評価（上皮増殖，炎症細胞，リンパ球サブセット，炎症性サイトカイン及び炎症性エフェクター分子等），末梢リンパ球サブセット，Signal Transducers and Activators of Transcription 5（STAT5）のリン酸化，免疫細胞機能

4. 安全性

(1) 全般

有害事象，臨床検査，バイタルサイン（体温，心拍数，血圧，呼吸数），12 誘導心電図，身体所見

(2) 有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) guidelines Version 4.02 の基準を用いて判定した。

(3) 治験薬との関連性の判定基準

治験担当医師が以下の基準で判定し，「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」のいずれかに該当したものを，治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）と定義した。

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合 ・要因として合併症・基礎疾患や他の薬剤による説明もできる場合 ・投与中止に関する情報が不明確な場合
たぶん関連あり	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合 ・再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快をしめす場合 ・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

統計手法

1. 解析対象集団

- Full analysis set（FAS）：ランダム化され，治験薬を 1 回以上投与された全ての患者の集団を FAS とした。FAS を有効性の解析の主たる解析対象集団とした。
- Per protocol set（PPS）：FAS に含まれる患者のうち，以下の基準を満たした患者の集団を PPS とした。
  - 選択／除外基準に重大な違反がない患者
  - 併用禁止薬を使用していない患者
  - 治験薬を 28 日以上投与された患者
  - 服薬遵守率が 70%以上の患者
  - PASI スコアの評価が適切に（70%以上）行われている患者
- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与が 1 回以上行われている患者の集団を SAF とした。
- 薬物動態解析対象集団（PKAS）：FAS の患者のうち治験薬を 1 回以上服薬し，薬物濃度測定用の試料が 1 時点以上で採取されており，治験薬投与及び試料の採取歴が記録されている患者の集団を PKAS とした。
- 薬力学解析対象集団（PDAS）：治験薬を 1 回以上服薬し，薬力学的パラメータを算出するのに充分な量の血液及び皮膚生検の試料が採取されている患者の集団を PDAS とした。
- 生検解析対象集団（BAS）：治験薬を 1 回以上服薬し，皮膚生検サンプルが得られた患者の集団を BAS とした。

2. 被験者背景及びその他の基準値

被験者背景及びその他のベースラインの値について，投与群ごとに要約した。

3. 有効性

有効性の解析は FAS と PPS について行い，検定結果の解釈は FAS に基づいて行った。

<u>主要評価項目の解析</u>

投与終了時における PASI スコアのベースラインからの変化量を用いて，有効性の主要な解析を実施した。PASI スコアの変化量の SD は ASP015K 各群とプラセボ群で同等と仮定し，ベースライ

ンの PASI スコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）を用いて，PASI スコアの変化量における帰無仮説を検証した。プラセボ群と ASP015K 各群を対比較した。

副次評価項目の解析

ベースラインからの PSGA スコアの変化量，PSGA スコアに改善がみられた患者の割合，尋常性乾癬病変を有する%BSA のベースラインからの変化量を副次評価項目とした。ベースラインからの PSGA スコアの変化量については，ベースラインの PSGA スコアを共変量とした ANCOVA を用いて帰無仮説を検証した。PSGA スコアに改善がみられた患者の割合については，修正リジットスコアを有する部位を調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて，ASP015K 各群とプラセボ群の間に PSGA スコアの改善割合に差があるかどうかを検討した。%BSA のベースラインからの変化量については，ベースラインの%BSA を共変量とした ANCOVA を用いて帰無仮説を検証した。

4. 薬物動態

血漿中 ASP015K トラフ濃度の薬物動態パラメータをノンコンパートメント解析を用いて算出した。

パワーモデルを用いて，Day 7 における C_{max} の用量比例性を検討した。パワーモデルによる解析には，用量の自然対数に対する C_{max} の自然対数の線形回帰を用いた。

5. 薬力学

薬力学の各評価項目について，投与群ごとに要約統計量を算出した。

6. 安全性

有害事象，臨床検査値，バイタルサイン及び 12 誘導心電図について集計を行った。

2.7.6.30.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

本試験に組み入れられた 124 例のうち，29 例がプラセボ群に，17～21 例が ASP015K 各群に割付けられた。94.4%（117/124 例）が治験薬の投与を完了し，5.6%（7/124 例）が投与を中止した（同意の撤回 3 例，有害事象による中止 3 例，その他の理由［絶対好中球数のベースラインからの減少］による中止 1 例）。有害事象により投与を中止した 3 例の内訳は，ASP015K 60 mg bid 群の好中球数減少による中止 1 例（5.3%），100 mg bid 群の 2 例（11.8%）（好中球減少症による中止 1 例，胃不快感及び嘔吐による中止 1 例）であった。

ほとんどの患者（118/124 例，95.2%）が試験を完了した。6 例（4.8%）の患者は後観察期を完了する前に試験を中止した。そのうち 5 例は投与中止例で，残る 1 例は引っ越しによる同意の撤回であった（表 2.7.6.30- 1）。

PPS から，治験薬投与期間が不十分（28 日未満）であった 6 例が除外された（プラセボ群 1 例，ASP015K 60 mg bid 群 1 例，50 mg qd 群 1 例，100 mg bid 群 3 例）。ASP015K を投与された患者全

例を FAS 及び SAF とした。PKAS，PDAS 及び BAS には，各投与群の 94%を超える患者が対象となった。

表 2.7.6.30- 1　患者の内訳（無作為化された患者）

	プラセボ (n=29)	ASP015K 10 mg bid (n=19)	ASP015K 25 mg bid (n=21)	ASP015K 60 mg bid (n=19)	ASP015K 100 mg bid (n=17)	ASP015K 50 mg qd (n=19)	合計 (n=124)
投与の完了							
治験薬投与中止, n (%)							
なし	28 (96.6)	19 (100.0)	21 (100.0)	17 (89.5)	14 (82.4)	18 (94.7)	117 (94.4)
あり†	1 (3.4)	0	0	2 (10.5)	3 (17.6)	1 (5.3)	7 (5.6)
治験薬投与完了	28 (96.6)	19 (100.0)	21 (100.0)	17 (89.5)	14 (82.4)	18 (94.7)	117 (94.4)
主な中止理由‡, n (%)							
有害事象	0	0	0	1 (5.3)	2 (11.8)	0	3 (2.4)
同意の撤回	1 (3.4)	0	0	1 (5.3)	0	1 (5.3)	3 (2.4)
その他	0	0	0	0	1 (5.9)¶	0	1 (0.8)
試験の完了							
試験の中止, n (%)							
なし	27 (93.1)	19 (100.0)	21 (100.0)	17 (89.5)	16 (94.1)	18 (94.7)	118 (95.2)
あり§	2 (6.9)	0	0	2 (10.5)	1 (5.9)	1 (5.3)	6 (4.8)
試験完了	27 (93.1)	19 (100.0)	21 (100.0)	17 (89.5)	16 (94.1)	18 (94.7)	118 (95.2)
主な中止理由‡, n (%)							
同意の撤回	1 (3.4)	0	0	2 (10.5)	1 (5.9)	1 (5.3)	5 (4.0)
該当せず	1 (3.4)	0	0	0	0	0	1 (0.8)

bid：1 日 2 回，qd：1 日 1 回

† 投与を完了しなかった患者

‡ 各患者の主な中止理由のみを集計した。

§ 試験を完了しなかった患者

¶ 絶対好中球数のベースラインからの減少により投与を中止した患者（絶対好中球数の変化は有害事象として報告されなかった）。なお，本患者は ASP015K を服用せずに試験を継続した。

Source：CL-PS01（5.3.5.4-1）Table 12.1.2.1，Table 12.1.2.2

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

SAF の大半が男性（97/124 例，78.2%）で，ほとんどの患者が白人（116/124 例，93.5%）であった。患者全体で，年齢の平均値は 48.10 歳，体重の平均値は 96.03 kg，BMI の平均値は 31.40 kg/m^2 であった。年齢を除き，患者背景及びベースラインの値に投与群間の有意な差はみられなかった。年齢については，一元配置分散分析（ANOVA）により，投与群間に統計学的に有意な差（P=0.0069）がみられた。ASP015K 10 mg bid 群の年齢の平均値（39.11 歳）は，その他の投与群（46.37～53.10 歳）よりも低かった。ASP015K 100 mg bid 群では，ヒスパニック系の患者が占める割合がその他の投与群よりも高い傾向がみられた（P=0.0527）（表 2.7.6.30- 2）。

表 2.7.6.30- 2　人口統計学的特性（SAF）

	プラセボ (n=29)	ASP015K 10 mg bid (n=19)	ASP015K 25 mg bid (n=21)	ASP015K 60 mg bid (n=19)	ASP015K 100 mg bid (n=17)	ASP015K 50 mg qd (n=19)	合計 (n=124)	P 値
性別, n (%)								
男性	21 (72.4)	16 (84.2)	15 (71.4)	14 (73.7)	14 (82.4)	17 (89.5)	97 (78.2)	0.657†
女性	8 (27.6)	3 (15.8)	6 (28.6)	5 (26.3)	3 (17.6)	2 (10.5)	27 (21.8)	
人種, n (%)								
白人	28 (96.6)	15 (78.9)	20 (95.2)	18 (94.7)	16 (94.1)	19 (100.0)	116 (93.5)	0.374†
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1 (3.4)	3 (15.8)	1 (4.8)	1 (5.3)	1 (5.9)	0	7 (5.6)	
アジア人	0	1 (5.3)	0	0	0	0	1 (0.8)	
民族, n (%)								
非ヒスパニック・ラテン系	23 (79.3)	18 (94.7)	15 (71.4)	12 (63.2)	9 (52.9)	12 (63.2)	89 (71.8)	0.053†
ヒスパニック・ラテン系	6 (20.7)	1 (5.3)	6 (28.6)	7 (36.8)	8 (47.1)	7 (36.8)	35 (28.2)	
年齢層, n (%)								
65 歳未満	23 (79.3)	19 (100.0)	19 (90.5)	18 (94.7)	16 (94.1)	18 (94.7)	113 (91.1)	0.256†
65 歳以上	6 (20.7)	0	2 (9.5)	1 (5.3)	1 (5.9)	1 (5.3)	11 (8.9)	
年齢，歳								
平均値	53.10	39.11	47.52	46.37	51.12	49.11	48.10	0.007‡
SD	14.234	10.440	11.129	13.200	11.699	10.593	12.738	
中央値	57.00	40.00	46.00	47.00	54.00	52.00	47.50	
最小値	23.0	23.0	29.0	21.0	22.0	23.0	21.0	
最大値	79.0	57.0	78.0	69.0	71.0	66.0	79.0	
体重, kg								
平均値	92.80	100.54	95.02	96.79	94.45	98.24	96.03	0.822‡
SD	16.807	27.180	16.640	24.366	17.777	14.472	19.572	
中央値	92.30	94.00	91.40	90.90	99.50	101.60	94.75	
最小値	63.6	66.4	66.4	55.9	62.7	71.8	55.9	
最大値	122.5	170.5	126.8	145.0	119.5	125.0	170.5	
BMI, kg/m^2								
平均値	31.23	31.72	32.06	30.76	31.51	31.14	31.40	0.979‡
SD	5.591	4.969	5.426	6.138	4.757	4.230	5.173	
中央値	32.47	32.83	31.29	30.48	32.45	30.58	31.78	
最小値	20.6	19.9	21.0	19.5	23.6	24.1	19.5	
最大値	39.1	40.3	40.1	40.0	38.9	38.6	40.3	

bid：1 日 2 回，qd：1 日 1 回

† 離散変数の P 値は，Fisher’s exact 検定（両側）を用いた。

‡ 連続変数の P 値は，一元配置 ANOVA を用いた。

Source：CL-PS01（5.3.5.4-1）Table 12.1.3.1，Table 12.1.3.2

2.7.6.30.3 治験薬の曝露

患者全体で，治験薬投与期間の平均値は 40.46 日，曝露期間の中央値は 42.00 日であった。患者全体の服薬遵守率は 90%以上であった。治験薬の曝露及び服薬遵守率に投与群間で大きな違いはみられなかった。

2.7.6.30.4 有効性

PASI スコアに，ASP015K 投与による用量依存的な改善がみられた。主要評価項目である投与終了時の PASI スコアのベースラインからの変化量については，統計学的に有意な治療効果がみられ（P<0.0001），PASI スコアの改善度は，いずれの ASP015K 群でもプラセボ群より大きかった（いずれも P<0.05）。50 mg qd 群では，25 mg bid 群と同程度の治療効果が認められた（表 2.7.6.30- 3）。

PSGA スコア及び尋常性乾癬病変を有する%BSA に，ASP015K 投与による用量依存的な改善がみられた。PSGA スコアでは，Day 42 及び投与終了時のベースラインからの変化量に統計学的に有意な差がみられた（Day 42 P=0.0012，投与終了時 P=0.0002）。Day 42 及び投与終了時の PSGA スコアの改善度は，いずれの ASP015K 群でもプラセボ群より大きかった（いずれも P<0.05）。50 mg qd 群では，25 mg bid 群と同程度の治療効果が認められた。尋常性乾癬病変を有する%BSA では，いずれの評価時点においても，ベースラインからの変化量に統計学的に有意な治療効果がみられた（いずれも P<0.01）。Day 42 及び投与終了時の%BSA の改善度は，ASP015K 60 mg bid 群，100 mg bid 群及び 50 mg qd 群でプラセボ群よりも大きかった（いずれも P<0.05）。

ASP015K 60 mg bid 群及び 50 mg qd 群では，%BSA で後観察期間（Day 56 及び試験終了時）においてもプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた（いずれも P<0.05）。

表 2.7.6.30- 3　PASI スコアのベースラインからの変化量（FAS）

Visit†	プラセボ (n=29)	ASP015K 10 mg bid (n=19)	ASP015K 25 mg bid (n=21)	ASP015K 60 mg bid (n=19)	ASP015K 100 mg bid (n=17)	ASP015K 50 mg qd (n=19)	合計 (n=124)
Day 42							
n	27	19	21	17	14	18	116
平均値	-4.44	-6.41	-6.47	-7.79	-12.23	-6.87	-6.94
SD	4.456	2.903	4.803	4.866	6.513	6.967	5.492
中央値	-3.70	-6.50	-5.40	-7.50	-12.20	-7.65	-6.60
最小値	-18.1	-11.6	-18.8	-13.7	-25.8	-16.3	-25.8
最大値	2.1	0.0	0.6	1.8	-2.0	6.0	6.0
P 値‡	NA	0.0094	0.0480	0.0022	<0.0001	0.0426	NA
P 値§	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.0001
投与終了時							
n	29	19	21	18	16	19	122
平均値	-4.24	-6.41	-6.47	-8.26	-11.92	-6.59	-6.93
SD	4.383	2.903	4.803	4.999	6.210	6.878	5.497
中央値	-3.50	-6.50	-5.40	-8.50	-12.05	-7.60	-6.60
最小値	-18.1	-11.6	-18.8	-15.3	-25.8	-16.3	-25.8
最大値	2.1	0.0	0.6	1.8	-2.0	6.0	6.0
P 値‡	NA	0.0053	0.0328	0.0003	<0.0001	0.0406	NA
P 値§	NA	NA	NA	NA	NA	NA	<0.0001
Day 56							
n	28	19	21	18	17	17	120
平均値	-3.92	-6.09	-4.58	-6.19	-8.24	-7.38	-5.82
SD	6.543	3.576	4.109	5.755	6.095	6.391	5.660
中央値	-3.35	-6.20	-4.20	-7.30	-8.60	-7.20	-5.60
最小値	-25.9	-13.8	-11.5	-16.5	-18.9	-18.6	-25.9
最大値	6.0	-0.7	2.2	4.6	0.0	3.7	6.0
P 値‡	NA	0.0520	0.4948	0.0790	0.0095	0.0291	NA
P 値§	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.0699
試験終了時							
n	28	19	21	18	17	18	121
平均値	-3.92	-6.09	-4.58	-6.19	-8.24	-7.23	-5.81
SD	6.543	3.576	4.109	5.755	6.095	6.233	5.638
中央値	-3.35	-6.20	-4.20	-7.30	-8.60	-6.90	-5.60
最小値	-25.9	-13.8	-11.5	-16.5	-18.9	-18.6	-25.9
最大値	6.0	-0.7	2.2	4.6	0.0	3.7	6.0
P 値‡	NA	0.0505	0.4918	0.0773	0.0092	0.0302	NA
P 値§	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.0703

bid：1 日 2 回，NA: 該当せず，qd：1 日 1 回

† 投与終了時は，Day 42 又は治験薬投与期間の最終来院時とした。試験終了時は，Day 56 又は治験薬投与期間後の後観察期の最終観察時とした。

‡ ASP015K 各群とプラセボ群間の対比較による P 値

§ ベースライン時の PASI スコアを共変量とした一元配置 ANCOVA による P 値

Source：CL-PS01（5.3.5.4-1）Table 12.3.1，Table 12.3.9

2.7.6.30.5 薬物動態

ASP015K 10～100 mg の 1 日 2 回投与により，曝露パラメータ（C_{max}, AUC_{tau}, AUC_{last} 及び AUC_6）に用量依存的な増加がみられた。ASP015K 25 mg bid 群と比較して，ASP015K 50 mg qd 群では，C_{max} の平均値が約 2 倍，AUC_{tau} の平均値は約 1.7 倍高かった。ASP015K の t_{max} の中央値は約 1.0～1.8 時間であり，平均値は約 1.1～1.6 時間であった。AUC_{tau} の平均値により，10 mg bid～100 mg bid の用量範囲で，ASP015K の曝露量が用量比例的に増加することが示された。Day 7 の C_{max} について，パワーモデルにより用量比例性を検討したところ，10 mg bid～100 mg bid の用量範囲において傾きの 95%信頼区間（CI）が 1 を含んだことから，用量比例性が示された。

2.7.6.30.6 薬力学

STAT5 リン酸化阻害率は ASP015K の用量の増加に伴って増加し，ASP015K 100 mg bid 群の STAT5 リン酸化平均阻害率は 90%に達した。血漿中 ASP015K 濃度と STAT5 リン酸化阻害率には明らかな相関がみられた。

末梢リンパ球サブセットにはほとんど変化はみられなかった。ImmuKnow アッセイを用いた検討においても，投与群間で一貫した変化は認められなかった。乾癬病変の皮膚パンチ生検では，マーカー抗原の組織病理学的評価により，Day 42（投与終了時）に真皮及び表皮で免疫陽性細胞数の減少が認められ，炎症過程の抑制が示された。

2.7.6.30.7 安全性

1. 有害事象の概要

有害事象の発現状況に，用量に関連した増加は認められなかった。試験全体で，44.4%（55/124 例）の患者が有害事象を発現した。ASP015K を投与された患者の有害事象の発現割合は，10 mg bid 群 57.9%，25 mg bid 群 42.9%，60 mg bid 群 36.8%，100 mg bid 群 64.7%，50 mg qd 群 31.6%であった。プラセボ群の発現割合は 37.9%であった。試験全体で，副作用の発現割合は 21.8%（27/124 例）であった。全ての有害事象が軽度又は中等度であった（表 2.7.6.30- 4）。

表 2.7.6.30- 4　有害事象の発現状況

	プラセボ (n=29)	ASP015K 10 mg bid (n=19)	ASP015K 25 mg bid (n=21)	ASP015K 60 mg bid (n=19)	ASP015K 100 mg bid (n=17)	ASP015K 50 mg qd (n=19)	合計 (n=124)
	n (%)						
有害事象	11 (37.9)	11 (57.9)	9 (42.9)	7 (36.8)	11 (64.7)	6 (31.6)	55 (44.4)
副作用 [a]	7 (24.1)	1 (5.3)	5 (23.8)	4 (21.1)	7 (41.2)	3 (15.8)	27 (21.8)
死亡	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0
重篤な副作用 [a]	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	1 (5.3)	2 (11.8)	0	3 (2.4)
投与中止に至った副作用 [a]	0	0	0	1 (5.3)	2 (11.8)	0	3 (2.4)

bid：1 日 2 回，qd：1 日 1 回

発現例数（割合%）

a：治験担当医師により治験薬との関連性が「たぶん関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された有害事象を副作用とした。

Source：CL-PS01（5.3.5.4-1）Table 12.6.1.1

2. 有害事象及び副作用

器官別大分類（SOC）「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」の発現割合が高かった。SOC「感染症および寄生虫症」の発現割合は, プラセボ群 17.2%, ASP015K 群 10.5%～29.4%であった。SOC「胃腸障害」の発現割合は，プラセボ群 24.1%，ASP015K 群 5.3%～19.0%であった。最もよくみられた有害事象は鼻咽頭炎（8/124 例, 6.5%）で, 次いで下痢（5/124 例, 4.0%）及び鼓腸（5/124 例，4.0%）であった。2 例以上にみられた有害事象の発現割合は，投与群間で同程度であった（表 2.7.6.30- 5）。

表 2.7.6.30- 5　2 例以上の患者に発現した有害事象一覧（SAF）

MedDRA (v 9.1) 器官別大分類 （SOC） 基本語（PT）	プラセボ (n=29)	ASP015K 10 mg bid (n=19)	 25 mg bid (n=21)	 60 mg bid (n=19)	 100 mg bid (n=17)	 50 mg qd (n=19)	合計 (n=124)
	n (%)						
全体	9 (31.0)	9 (47.4)	8 (38.1)	6 (31.6)	9 (52.9)	5 (26.3)	46 (37.1)
胃腸障害							
下痢	2 (6.9)	1 (5.3)	0	0	1 (5.9)	1 (5.3)	5 (4.0)
鼓腸	1 (3.4)	0	1 (4.8)	1 (5.3)	1 (5.9)	1 (5.3)	5 (4.0)
消化不良	1 (3.4)	0	1 (4.8)	0	0	1 (5.3)	3 (2.4)
腹痛	1 (3.4)	0	1 (4.8)	0	0	0	2 (1.6)
口内乾燥	0	0	2 (9.5)	0	0	0	2 (1.6)
悪心	0	0	0	0	1 (5.9)	1 (5.3)	2 (1.6)
胃不快感	1 (3.4)	0	0	0	1 (5.9)	0	2 (1.6)
嘔吐	0	0	0	1 (5.3)	1 (5.9)	0	2 (1.6)
全身障害および投与局所様態							
疲労	0	0	1 (4.8)	0	0	1 (5.3)	2 (1.6)
末梢性浮腫	0	1 (5.3)	1 (4.8)	0	0	0	2 (1.6)
疼痛	0	1 (5.3)	0	0	1 (5.9)	0	2 (1.6)
感染症および寄生虫症							
鼻咽頭炎	3 (10.3)	0	1 (4.8)	1 (5.3)	3 (17.6)	0	8 (6.5)
術後創感染	0	2 (10.5)	0	0	0	1 (5.3)	3 (2.4)
上気道感染	0	0	0	1 (5.3)	1 (5.9)	1 (5.3)	3 (2.4)
副鼻腔炎	0	0	1 (4.8)	1 (5.3)	0	0	2 (1.6)
臨床検査							
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (3.4)	1 (5.3)	1 (4.8)	0	1 (5.9)	0	4 (3.2)
好中球数減少	0	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0	0	2 (1.6)
代謝および栄養障害							
高脂血症	0	0	1 (4.8)	0	1 (5.9)	0	2 (1.6)
筋骨格系および結合組織障害							
背部痛	0	0	0	1 (5.3)	2 (11.8)	0	3 (2.4)
神経系障害							
頭痛	1 (3.4)	0	1 (4.8)	1 (5.3)	0	1 (5.3)	4 (3.2)
精神障害							
異常な夢	1 (3.4)	0	1 (4.8)	0	0	0	2 (1.6)
腎および尿路障害							
血尿	0	0	1 (4.8)	0	0	1 (5.3)	2 (1.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害							
咽喉頭疼痛	1 (3.4)	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0	1 (5.3)	4 (3.2)
鼻閉	0	2 (10.5)	0	0	0	0	2 (1.6)
皮膚および皮下組織障害							
ざ瘡	0	0	0	0	3 (17.6)	0	3 (2.4)
接触性皮膚炎	2 (6.9)	1 (5.3)	0	0	0	0	3 (2.4)

bid：1 日 2 回，qd：1 日 1 回

発現例数（割合%）

Source：CL-PS01（5.3.5.4-1）Table 12.6.1.11

表 2.7.6.30- 6　2 例以上の患者に発現した副作用一覧（SAF）

MedDRA (v 9.1) 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ (n=29)	ASP015K 10 mg bid (n=19)	ASP015K 25 mg bid (n=21)	ASP015K 60 mg bid (n=19)	ASP015K 100 mg bid (n=17)	ASP015K 50 mg qd (n=19)	合計 (n=124)
	n (%)						
全体	7 (24.1)	1 (5.3)	5 (23.8)	4 (21.1)	7 (41.2)	3 (15.8)	27 (21.8)
胃腸障害							
鼓腸	1 (3.4)	0	1 (4.8)	1 (5.3)	1 (5.9)	1 (5.3)	5 (4.0)
消化不良	1 (3.4)	0	1 (4.8)	0	0	1 (5.3)	3 (2.4)
腹痛	1 (3.4)	0	1 (4.8)	0	0	0	2 (1.6)
下痢	1 (3.4)	0	0	0	1 (5.9)	0	2 (1.6)
口内乾燥	0	0	2 (9.5)	0	0	0	2 (1.6)
悪心	0	0	0	0	1 (5.9)	1 (5.3)	2 (1.6)
胃不快感	1 (3.4)	0	0	0	1 (5.9)	0	2 (1.6)
嘔吐	0	0	0	1 (5.3)	1 (5.9)	0	2 (1.6)
感染症および寄生虫症							
上気道感染	0	0	0	1 (5.3)	1 (5.9)	1 (5.3)	3 (2.4)
臨床検査							
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (3.4)	0	1 (4.8)	0	0	0	2 (1.6)
好中球数減少	0	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0	0	2 (1.6)
精神障害							
異常な夢	1 (3.4)	0	1 (4.8)	0	0	0	2 (1.6)
腎および尿路障害							
血尿	0	0	1 (4.8)	0	0	1 (5.3)	2 (1.6)
皮膚および皮下組織障害							
ざ瘡	0	0	0	0	3 (17.6)	0	3 (2.4)

bid：1 日 2 回，qd：1 日 1 回

発現例数（割合%）

Source：CL-PS01（5.3.5.4-1）Table 12.6.1.3

3. 死亡及び重篤な有害事象

死亡例及び重篤な有害事象はなかった。

4. 投与中止に至った有害事象

試験全体で，3 例が有害事象により試験中止に至った。その内訳は，ASP015K 60 mg bid 群 1 例（好中球数減少）及び ASP015K 100 mg bid 群 2 例（好中球数減少による中止 1 例，胃不快感及び嘔吐による中止 1 例）であった（表 2.7.6.30- 7）。ASP015K 100 mg bid 群の 1 例は好中球数減少により投与を中止したものの，好中球数の変動は有害事象として報告されなかった。本患者は ASP015K の投与を受けずに，試験を継続した。

表 2.7.6.30- 7　投与中止に至った有害事象の一覧（SAF）

MedDRA (v 9.1) 器官別大分類 （SOC） 基本語（PT）	プラセボ (n=29)	ASP015K 10 mg bid (n=19)	ASP015K 25 mg bid (n=21)	ASP015K 10 mg bid (n=19)	ASP015K 100 mg bid (n=17)	ASP015K 10 mg bid (n=19)	合計 (n=124)
	n (%)						
全体	0	0	0	1 (5.3)	2 (11.8)	0	3 (2.4)
血液およびリンパ系障害							
好中球減少症	0	0	0	0	1 (5.9)	0	1 (0.8)
胃腸障害							
胃不快感	0	0	0	0	1 (5.9)	0	1 (0.8)
嘔吐	0	0	0	0	1 (5.9)	0	1 (0.8)
臨床検査							
好中球数減少	0	0	0	1 (5.3)	0	0	1 (0.8)

bid：1 日 2 回，qd：1 日 1 回

発現例数（割合%）

Source：CL-PS01（5.3.5.4-1）Table 12.6.1.9

5. 臨床検査値

本試験で評価した臨床検査において，臨床的に意味のあるベースラインからの変動はほとんど認められなかった。貧血は明らかではなく，血清クレアチニン値に臨床的に重要な変化はなかった。臨床的に意味のある変動がみられた検査項目は，好中球数の減少，クレアチンホスホキナーゼの増加，総コレステロールの増加，高比重リポ蛋白（HDL）コレステロールの減少及び中性脂肪の増加であった。なお，好中球数の減少に感染症との関連は認められず，Grade 3 の好中球減少症はみられなかった。

有害事象として報告された臨床検査値異常のうち，最も多くみられた事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加であり，プラセボを含む 4 つの投与群で 1 件ずつ報告された。2 例が臨床検査値異常により試験中止に至った。その内訳は，ASP015K 60 mg bid 群 1 例（好中球数減少）及び ASP015K 100 mg bid 群 1 例（好中球減少症）であった。

6. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

バイタルサイン及び心電図所見に臨床的に問題となるベースラインからの変化はみられなかった。

2.7.6.30.8 結論

中等度及び重度の尋常性乾癬患者において，ASP015K の投与により，主要評価項目である投与終了時の PASI スコアのベースラインからの変化量に統計学的に有意な改善が認められた（P<0.0001）。更に，PASI スコアの改善度は，いずれの ASP015K 群においてもプラセボ群より大きかった（いずれも P<0.05）。ASP015K 10～100 mg の用量範囲で 1 日 2 回投与したときの忍容性は良好であった。本試験は，ASP015K の乾癬患者における更なる検討を支持するものであった。

2.7.6.31 海外 UC 後期第 2 相試験［UCO2001］：添付資料番号 5.3.5.4-2

2.7.6.31.1 試験方法

試験の標題：A Phase 2b, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel group, Dose-response Study Evaluating the Efficacy and Safety of JNJ-54781532 in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis

治験実施施設：欧米 129 施設（オーストラリア，ベルギー，ブルガリア，カナダ，フランス，ドイツ，ハンガリー，イスラエル，オランダ，ポーランド，ルーマニア，ロシア，ウクライナ，米国）

公表文献：なし

試験期間

試験開始日：2013 年 11 月 26 日

試験終了日：2015 年 12 月 5 日

開発のフェーズ：後期第 2 相

目的

主要目的

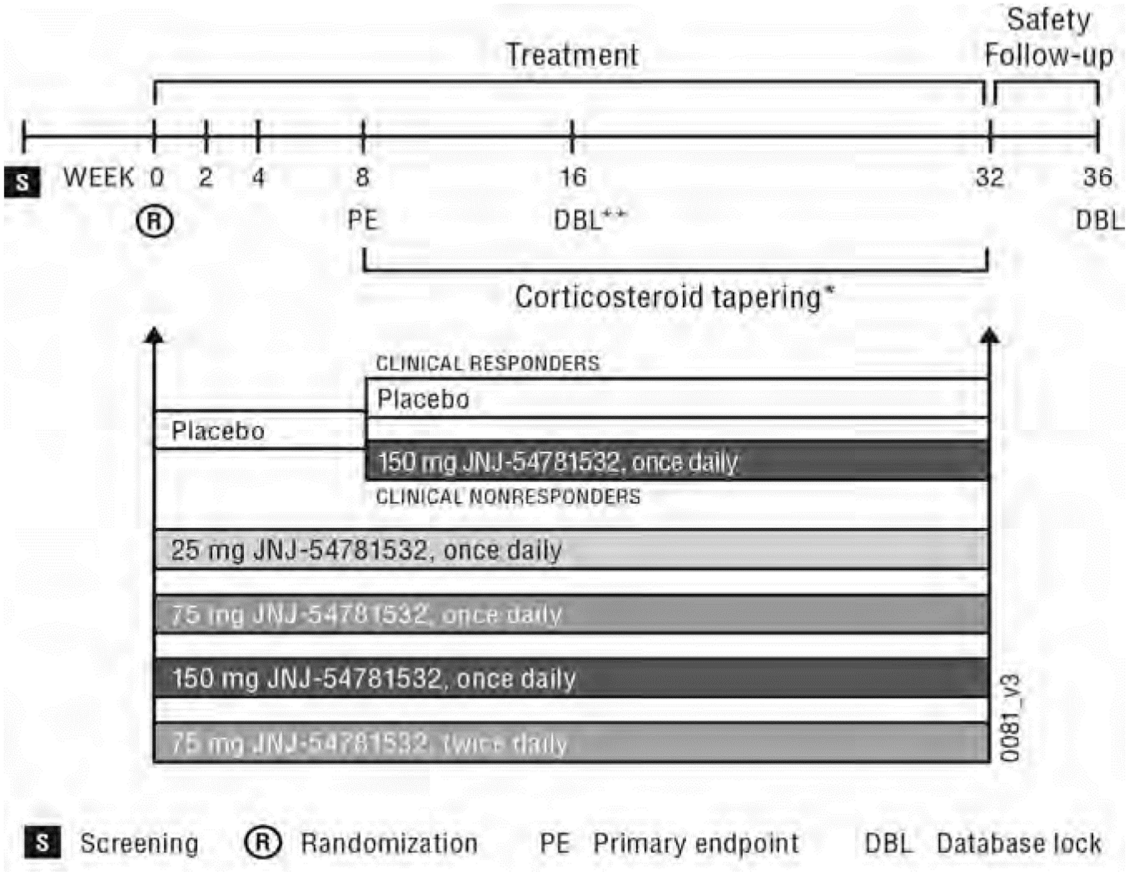
- 中等度及び重度の活動性潰瘍性大腸炎（UC）患者に JNJ-54781532（本試験における ASP015K の化合物名）を 8 週間投与したときの用量反応性を検討する。
- 中等度及び重度の活動性 UC 患者における JNJ-54781532 の安全性を検討する。

副次目的

- 8 週時における臨床改善率に基づく JNJ-54781532 の有効性を検討する。
- 8 週時における臨床寛解率に基づく JNJ-54781532 の有効性を検討する。
- 8 週時における粘膜治癒率に基づく JNJ-54781532 の有効性を検討する。

試験方法

JNJ-54781532 の有効性及び安全性を検討するために，中等度及び重度の活動性 UC 患者を対象に，多施設共同，無作為化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間，用量反応，後期第 2 相試験として実施した。適格性が確認された被験者を，ベースライン時の経口副腎皮質ステロイドの使用の有無，抗 TNF 製剤による前治療の有無及び実施施設を層別因子とした適応的無作為化手順を用いて，各投与群（JNJ-54781532 25 mg 1 日 1 回［25 mg qd］群，75 mg 1 日 1 回［75 mg qd］群，150 mg 1 日 1 回［150 mg qd］群，75 mg 1 日 2 回［75 mg bid］群又はプラセボ群）に割り付けた。被験者は，治験薬を割り付けられた用量で 8 週間投与を受け，8 週以降に投与される治験薬は臨床効果に応じて決定することとした。治験薬投与終了後に約 4 週間の後観察期を設けた。



* 8 週時に臨床効果が認められた被験者では，副腎皮質ステロイドを漸減しなければならないこととした。8 週時に臨床効果が認められなかった被験者では，副腎皮質ステロイドの漸減は治験担当医師が判断することとした。

** 8 週時に臨床効果が認められなかった又は 16 週時に部分的 Mayo スコアに改善が認められなかった被験者は，治験薬の投与を中止することとした。

被験者数（計画時）

無作為化例数として約 220 例（各群 44 例）

被験者数設定の根拠

Multiple Comparison Procedures with modeling techniques（MCP-Mod）method を用いて，用量反応性関係が確立される確率をシミュレートすることにより，設定被験者数及び検出力を評価した。

効果を 0 週から 8 週までの Mayo スコアの差と定義し，評価項目の標準偏差（SD）を 3.0，真の潜在的用量反応曲線が本試験で選択した候補モデル（Emax，指数関数，線形，線形対数，ロジスティック回帰）のうちの 1 つであると仮定した場合に，80%以上の検出力で用量反応性を検出するのに必要な被験者数は，約 220 例と算出された（各群 44 例，脱落率 10%と想定）。

対象被験者・選択基準・除外基準

主な選択基準

- 18 歳以上の男女の患者

- 中等度又は重度の活動性 UC（ベースライン［0 週］時の Mayo スコアが 6～12 で，かつ中央判定による内視鏡サブスコアが 2 以上）を有する患者
- UC の治療法（従来の経口副腎皮質ステロイド，免疫調節薬であるアザチオプリン，6-メルカプトプリン［6-MP］又は抗 TNF 製剤）のうち 1 つ以上で十分な効果が認められない（不応性）又は忍容性が低い（不耐性），あるいは副腎皮質ステロイド依存性（UC 症状が再燃するため副腎皮質ステロイドを漸減できない等）がある患者

主な除外基準

- 重度で広範な大腸炎を有し，入院下で治療を受けている患者
- ベースラインから 12 週間以内に，結腸切除術が必要な患者

治験薬

被験薬：JNJ-54781532[redacted] 5 mg，10 mg，30 mg

対照薬：JNJ-54781532 プラセボ[redacted]

治験薬の用法・用量

割り付けられた用量で治験薬を 8 週間食後に投与した。8 週以降に投与される治験薬は臨床効果に応じて以下のとおり決定された。

- 8 週時に臨床効果が認められた被験者は，32 週まで治験薬の投与を継続する。
- 8 週時に臨床効果が認められなかった被験者は，以下のとおりとした：
  - プラセボ群に割り付けられた被験者は，JNJ-54781532 150 mg 1 日 1 回の投与を開始し，16 週まで継続する。
  - JNJ-54781532 に割り付けられた被験者は，16 週まで投与を継続する。
- 16 週時に部分的 Mayo スコアに改善（部分的 Mayo スコアにベースラインから 3 ポイント以上の減少等）が認められなかった被験者は，治験薬の投与を終了する。
- 16 週時に部分的 Mayo スコアに改善が認められた被験者は, JNJ-54781532 の投与を 32 週まで継続する。

盲検性を維持するため，JNJ-54781532 の 1 日 1 回投与群に割り付けられた被験者は，2 回目投与時にプラセボを投与された。

試験期間

治験薬投与期間：32 週間

後観察期間：4 週間

評価項目

1. 有効性

主要評価項目

- 8 週時における Mayo スコアのベースラインからの変化量

副次評価項目

- 8 週時における臨床改善率（8 週時に，Mayo スコアがベースラインから 30%以上，かつ 3 ポイント以上減少し，直腸出血サブスコアがベースラインから 1 以上減少あるいは直腸出血サブスコアが 0 又は 1 となった場合に臨床改善とした）
- 8 週時における臨床寛解率（8 週時に，Mayo スコアが 2 ポイント以下で，各サブスコアが 1 超の場合に臨床寛解とした）
- 8 週時における粘膜治癒率(8 週時に, 内視鏡サブスコアが 0 又は 1 の場合に粘膜治癒とした）

2. 薬物動態

各来院時における血漿中 JNJ-54781532 濃度

3. 安全性

(1) 全般

有害事象，臨床検査，バイタルサイン（心拍数，血圧，呼吸数），12 誘導心電図，身体所見

(2) 有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，以下の基準に従って判定した。

Grade	判定基準
軽度（Mild）	被験者が症状として最小限の違和感を感じるが容易に許容でき，日常活動に影響しない程度
中等度（Moderate）	被験者が明らかな違和感を覚え，日常活動の遂行が影響される程度
高度（Severe）	重大な機能障害や機能損失を伴う高度の不快感を生じ，通常の日常活動の妨げとなる程度

(3) 治験薬との関連性の判定基準

治験担当医師が以下の基準で判定し，「可能性小（Possible）」，「可能性大（Probable）」又は「ほぼ確実（Very Likely）」のいずれかに該当したものを，治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）と定義した。

治験薬との関連性	関連性判定基準
関連なし（Not Related）	有害事象が治験薬の使用に関連していない場合
多分なし（Doubtful）	有害事象が発現した可能性について，他の理由がより高い場合（例：併用薬，合併症），あるいは時間的な関係から因果関係がありそうもないことが示唆される場合
可能性小（Possible）	有害事象が治験薬の使用により発現した可能性がある場合，すなわち他の理由（例：併用薬，合併症）が確実ではない場合や時間的な関連性が妥当であるなどから因果関係を除外することができない場合
可能性大（Probable）	有害事象が治験薬の使用により発現した可能性がある場合，すなわち他の理由（例：併用薬，合併症）による可能性がほとんどない有害事象，あるいは時間的な関連性が示唆される有害事象（例：治験薬の投与中止により確認）
ほぼ確実（Very Likely）	潜在的副作用と特定されている有害事象，他の理由（例：併用薬，合併症）により合理的な説明が成り立たない有害事象，あるいは時間的な関連性が高く示唆される有害事象（例：治験薬の再投与により確認）

統計手法

1. 解析対象集団

- Primary efficacy analysis set：無作為化された全ての患者を対象とした。
- Safety analysis set：治験薬の投与が 1 回以上行われている患者を対象とした。
- PK analysis set：治験薬を 1 回以上服薬した患者を対象とした。

2. 被験者背景及びその他の基準値

被験者背景及びその他のベースラインの値について，投与群ごとに要約した。

3. 有効性

主要評価項目

8 週時における Mayo スコアのベースラインからの変化量について, 多重比較法とモデルを用いた解析を組み合わせた MCP-Mod method を用いて用量反応性を解析した。本手法は，主要な 2 つのステップからなる。第 1 ステップにおいて，第一種の過誤を制御しながら，複数の対比検定により用量反応性の有無を評価した。用量反応性が検出された場合，第 2 ステップにおいて，得られたデータを基に最善のモデルを選択し，これを用いて至適用量範囲をその精度とともに推定することとした。本解析は，primary efficacy analysis set を用いて実施した。

主な副次評価項目

8 週時における臨床改善率，臨床寛解率及び粘膜治癒率を集計し，JNJ-54781532 各群とプラセボ群をベースライン時の副腎皮質ステロイドの使用の有無及び抗 TNF 製剤による前治療の有無で層別した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）カイ二乗検定を用いて比較した。これらの副次評価項目の解析において，多重性は調整されず，投与群間の差を比較するための検出力は確保されていなかった。本解析は，primary efficacy analysis set を用いて実施した。

4. 薬物動態

血漿中 JNJ-54781532 トラフ濃度の要約統計量を算出した。

5. 安全性

有害事象，臨床検査値，バイタルサイン及び 12 誘導心電図について集計を行った。

2.7.6.31.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

219 例の患者が無作為化され，そのうち 176 例が JNJ-54781532 群に，43 例がプラセボ群に割り付けられた。JNJ-54781532 群の 176 例は，25 mg qd 群，75 mg qd 群，150 mg qd 群及び 75 mg bid 群の 4 群に，それぞれ 44 例ずつ割り付けられた。

8 週までに 24 例(11.0%)の患者が投与を中止した(プラセボ群 7.0%, JNJ-54781532 合計群 11.9%)。主な中止理由は有害事象で，UC の悪化を含む有害事象による中止は 3.2%，UC の悪化以外の有害事象による中止は 3.7%であった（表 2.7.6.31- 1)。32 週までに 88 例（40.2%）の患者が投与を中

止した（プラセボ群 32.6%，JNJ-54781532 合計群 42.0%）。主な中止理由は有害事象で，UC の悪化を含む有害事象による中止は 6.4%，UC の悪化以外の有害事象による中止は 9.1%であった。

8 週までに 11 例（5.0%）の患者が試験を中止した（プラセボ群 4.7%, JNJ-54781532 合計群 5.1%）。主な試験中止理由は同意の撤回（4.1%）であった。最終安全性評価時までに，21 例（9.6%）の患者が試験を中止した（プラセボ群 9.3%，JNJ-54781532 合計群 9.7%）。主な中止理由は同意の撤回（5.5%）であった。

表 2.7.6.31- 1　8 週までに投与を中止した患者（Primary Efficacy Analysis Set）

	プラセボ (n=43)	JNJ-54781532					合計 (n=219)
		25 mg qd (n=44)	75 mg qd (n=44)	150 mg qd (n=44)	75 mg bid (n=44)	合計 (n=176)	
8 週まで，n（%）							
投与中止例	3 (7.0)	7 (15.9)	3 (6.8)	3 (6.8)	8 (18.2)	21 (11.9)	24 (11.0)
中止理由，n（%）							
原疾患（UC）の悪化	1 (2.3)	3 (6.8)	0	0	3 (6.8)	6 (3.4)	7 (3.2)
有害事象	0	2 (4.5)	2 (4.5)	2 (4.5)	2 (4.5)	8 (4.5)	8 (3.7)
効果不十分	2 (4.7)	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.6)	3 (1.4)
観察継続不能	0	0	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0	0
その他	0	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (2.3)	3 (6.8)	6 (3.4)	6 (2.7)

bid：1 日 2 回，qd：1 日 1 回

Source：UCO2001（5.3.5.4-2）[TSIDS02.RTF]
[JNJ-54781532¥UCO2001¥DBR_WEEK36¥RE_WEEK36¥PROD¥TSIDS02.SAS] 16MAR2016, 13:52.

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

ベースライン時の患者背景及び UC の疾患背景（UC の過去又は現在の治療法を含む）は，投与群間でおおむね類似していた（表 2.7.6.31- 2）。ベースライン時の Mayo スコアの中央値は 9.0 で，43.8%の患者が広範囲（extensive）に病変を有していた。UC の罹病期間の中央値は 5.0 年であった。

無作為化された患者の 89.0%がベースライン時に UC の治療を実施中であり，77.2%が 5-アミノサリチル酸（5-ASA）療法を，約 55%が経口副腎皮質ステロイド（ブテソニドを含む）療法を受けていた。治験実施計画書に基づき，患者は 6-MP 又はアザチオプリンの併用を禁止された。無作為化された患者のほとんど（約 90%）は，指定された UC 治療薬による治療（現治療又は過去の治療）に不応性又は不耐性，あるいは副腎皮質ステロイド依存性とされた。その内訳は，副腎皮質ステロイドに不応性，不耐性又は依存性 81.3%，免疫調整薬（6-MP 又はアザチオプリン）に不応性又は不耐性 46.1%，抗 TNF 製剤に不応性又は不耐性 26.9%であった。

表 2.7.6.31- 2　人口統計学的特性（Primary Efficacy Analysis Set）

	プラセボ (n=43)	JNJ-54781532 25 mg qd (n=44)	JNJ-54781532 75 mg qd (n=44)	JNJ-54781532 150 mg qd (n=44)	JNJ-54781532 75 mg bid (n=44)	JNJ-54781532 合計 (n=176)	合計 (n=219)
性別							
N	43	44	44	44	44	176	219
男性	32 (74.4%)	25 (56.8%)	25 (56.8%)	22 (50.0%)	26 (59.1%)	98 (55.7%)	130 (59.4%)
女性	11 (25.6%)	19 (43.2%)	19 (43.2%)	22 (50.0%)	18 (40.9%)	78 (44.3%)	89 (40.6%)
人種							
N	43	44	44	44	44	176	219
白人	40 (93.0%)	43 (97.7%)	42 (95.5%)	44 (100.0%)	41 (93.2%)	170 (96.6%)	210 (95.9%)
黒人	1 (2.3%)	0	0	0	3 (6.8%)	3 (1.7%)	4 (1.8%)
アジア人	1 (2.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
その他	1 (2.3%)	1 (2.3%)	2 (4.5%)	0	0	3 (1.7%)	4 (1.8%)
年齢（歳）							
N	43	44	44	44	44	176	219
平均値（SD）	40.8 (14.63)	44.2 (12.77)	42.7 (14.35)	38.0 (13.69)	40.5 (13.22)	41.4 (13.60)	41.3 (13.78)
中央値	39.0	45.0	43.0	33.0	38.5	41.0	41.0
四分位範囲	(27.0; 55.0)	(34.5; 53.0)	(32.0; 54.0)	(28.0; 50.5)	(31.5; 49.5)	(30.5; 52.0)	(30.0; 52.0)
範囲	(19; 67)	(18; 71)	(18; 70)	(19; 66)	(20; 68)	(18; 71)	(18; 71)
体重 (kg)							
N	43	44	44	44	44	176	219
平均値（SD）	76.68 (15.477)	71.09 (14.644)	79.60 (19.827)	72.36 (19.822)	76.17 (18.141)	74.81 (18.382)	75.17 (17.832)
中央値	75.50	73.55	76.75	69.50	75.25	74.05	74.80
四分位範囲	(65.10; 86.00)	(60.50; 81.10)	(65.85; 90.45)	(57.40; 86.25)	(61.75; 87.50)	(61.00; 85.50)	(62.60; 86.00)
範囲	(47.2; 123.1)	(44.1; 99.0)	(51.0; 147.4)	(45.5; 147.4)	(40.2; 124.0)	(40.2; 147.4)	(40.2; 147.4)
身長 (cm)							
N	43	44	44	44	44	176	219
平均値（SD）	174.20 (8.489)	171.13 (8.293)	172.83 (9.410)	170.54 (10.253)	171.98 (9.709)	171.62 (9.402)	172.13 (9.268)
中央値	175.00	171.55	172.00	170.00	173.00	172.00	172.70
四分位範囲	(167.60; 180.00)	(164.00; 178.00)	(168.00; 178.00)	(163.00; 178.00)	(165.50; 179.50)	(165.00; 178.00)	(166.00; 178.00)
範囲	(157.0; 192.0)	(154.0; 188.0)	(154.9; 195.0)	(139.7; 190.5)	(145.0; 191.0)	(139.7; 195.0)	(139.7; 195.0)

例数（割合）

bid：1 日 2 回，qd：1 日 1 回

Source：UCO2001（5.3.5.4-2）TSIDEM01

2.7.6.31.3 治験薬の曝露

8 週までの治験薬の曝露期間は，プラセボ群と JNJ-54781532 投与群で類似していた。32 週までの治験薬の曝露期間は JNJ-54781532 群と比較してプラセボ群で短く，プラセボ群 17.8 週，25 mg qd 群 22.7 週，75 mg qd 群 25.9 週，150 mg qd 群 26.2 週及び 75 mg bid 群 23.8 週であった。

2.7.6.31.4 有効性

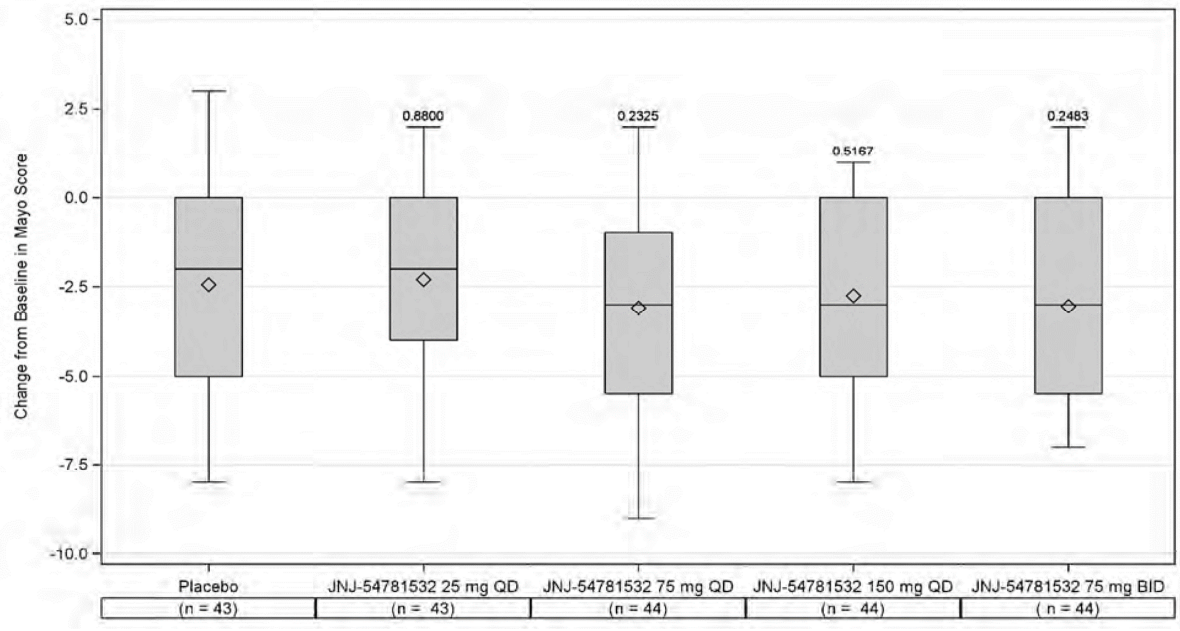
8 週時の Mayo スコアのベースラインからの変化量を主要評価項目として，中等度及び重度の活動性 UC 患者における JNJ-54781532 の用量反応性を示すという主要目的は達成できなかった（図 2.7.6.31- 1）。

追加解析において，高用量側の 3 群（75 mg 1 日 1 回以上の投与群）では，Mayo スコアのベースラインからの変化量でプラセボ群よりも数値的に大きな減少がみられたが，統計学的な有意差（両側 5%）は認められなかった。Mayo スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は，プラセボ群−2.4（2.86），JNJ-54781532 75 mg qd 群−3.1（2.99），150 mg qd 群−2.8（2.46）及び 75 mg bid 群−3.0（2.61）であった。JNJ-54781532 25 mg qd 群では Mayo スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は−2.3（2.81）でありプラセボ群と同程度であった。

JNJ-54781532 の 75 mg 1 日 1 回以上の投与量では，8 週時の臨床改善率，臨床寛解率及び粘膜治癒率が高くなる傾向が認められた。これは，炎症性腸疾患患者のための生活の質調査票（IBDQ）スコアで評価した生活の質の改善傾向とも合致するものであった。

8 週時から 16 週時までの間に，JNJ-54781532 の各群で部分的 Mayo スコア（中央値）の更なる減少，部分的 Mayo スコア改善率及び寛解率の更なる上昇が認められたが，プラセボ群ではこれらの評価項目は大きな変化なく推移した。8 週時に臨床改善が得られた患者では，8 週時の部分的 Mayo スコア，部分的 Mayo スコア改善率及び寛解率の改善度が，プラセボ群を含む全ての投与群で 32 週時までおおむね持続した。8 週時に臨床改善が得られた患者のうち，ステロイド薬を併用していた患者では，プラセボ群を含む全投与群の多くの患者で，32 週時に部分的 Mayo スコア改善（又は部分的 Mayo スコア寛解）が得られ，ステロイド投与からの離脱が認められた。

図 2.7.6.31- 1　8 週時における Mayo スコアのベースラインからの変化量（Primary Efficacy Analysis Set）



各投与群のバーの上に，名目上の P 値を示した。

bid：1 日 2 回，qd：1 日 1 回

Source：UCO2001（5.3.5.4-2）[FEFMYSC01.RTF]
[JNJ-54781532¥UCO2001¥DBR_WEEK36¥RE_WEEK36¥PROD¥FEFMYSC01.SAS] 02MAY2016, 12:03.

2.7.6.31.5 薬物動態

血漿中 JNJ-54781532 トラフ濃度（平均値及び中央値）は，おおむね用量依存的に増加した。いずれの投与群においても，血漿中 JNJ-54781532 トラフ濃度は 4 週目までに定常状態に達した。

2.7.6.31.6 安全性

1. 有害事象の概要

8 週時までの有害事象の発現割合は，プラセボ群（34.9%）と比較して，JNJ-54781532 群（45.5%）で高く，75 mg qd 以上の投与量での発現割合が高かった（表 2.7.6.31- 3）。安全性最終評価時では，有害事象の発現割合は投与期間及び後観察の長さに伴って増加した（表 2.7.6.31- 4）。

表 2.7.6.31- 3　有害事象の発現状況（8 週時）（SAF）

		JNJ-54781532				
	プラセボ (n=43)	25 mg qd (n=44)	75 mg qd (n=44)	150 mg qd (n=44)	75 mg bid (n=44)	合計 (n=176)
平均曝露量（週）	7.6	7.5	7.9	7.9	7.6	7.7
平均後観察期間（週）	7.7	7.6	7.9	8.0	7.7	7.8
有害事象						
全ての有害事象	15 (34.9)	17 (38.6)	20 (45.5)	22 (50.0)	21 (47.7)	80 (45.5)
重篤な有害事象	2 (4.7)	2 (4.5)	0	1 (2.3)	3 (6.8)	6 (3.4)
治験担当医師判定による感染症	6 (14.0)	2 (4.5)	5 (11.4)	5 (11.4)	10 (22.7)	22 (12.5)
治験担当医師判定による重篤な感染症	1 (2.3)	0	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)

bid：1 日 2 回，qd：1 日 1 回

例数（割合）

Source：UCO2001（5.3.5.4-2）Attachment TSFAE01A, Attachment TSFAE02A, Attachment TSFINFE01A, Attachment TSFINFE02A

表 2.7.6.31- 4　有害事象の発現状況（安全性最終評価時）（SAF）

		JNJ-54781532					
	プラセボ [a] (n=43)	25 mg qd (n=44)	75 mg qd (n=44)	150 mg qd (n=44)	75 mg bid (n=44)	プラセボ →150 mg qd [b] (n=21)	合計 (n=197)
平均曝露量（週）	17.8	22.7	25.9	26.2	23.8	17.2	23.9
平均後観察期間（週）	20.0	26.8	30.2	30.9	28.1	21.5	28.2
有害事象							
全ての有害事象	24 (55.8)	27 (61.4)	30 (68.2)	35 (79.5)	30 (68.2)	10 (47.6)	132 (67.0)
重篤な有害事象	4 (9.3)	3 (6.8)	3 (6.8)	2 (4.5)	4 (9.1)	2 (9.5)	14 (7.1)
治験担当医師判定による感染症	11 (25.6)	8 (18.2)	14 (31.8)	15 (34.1)	13 (29.5)	4 (19.0)	54 (27.4)
治験担当医師判定による重篤な感染症	1 (2.3)	0	0	0	1 (2.3)	0	1 (0.5)
死亡	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0

bid：1 日 2 回，qd：1 日 1 回

例数（割合）

a：8 週時に JNJ-54781532 の投与を開始した患者の 8 週までのデータを含む。
b：8 週までプラセボを投与され，8 週時に JNJ-54781532 の投与を開始した患者の 8 週以降のデータを含む。
Source：UCO2001（5.3.5.4-2）Attachment TSFFAE01, Attachment TSFFAE02, Attachment TSFFINFE01, Attachment TSFFINFE02

2. 有害事象及び副作用

8 週時までに最もよくみられた有害事象は，潰瘍性大腸炎（プラセボ群 9.3%，JNJ-54781532 合計群 5.7%）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（プラセボ群 0%, JNJ-54781532 合計群 4.0%）であった（表 2.7.6.31- 5）。安全性最終評価時によくみられた有害事象は，8 週時までと概して同様であり，潰瘍性大腸炎（プラセボ群 9.3%，JNJ-54781532 合計群 14.2%）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（プラセボ群 4.7%，JNJ-54781532 合計群 12.7%）の発現割合が高かった。

感染症（治験担当医師の判定による）の発現割合は，8 週時及び安全性最終評価時のいずれもプラセボ群と JNJ-54781532 合計群で同程度であった（8 週時：プラセボ群 14.0%及び JNJ-54781532 合計群 12.5%，安全性最終評価時：プラセボ群 25.6%及び JNJ-54781532 合計群 27.4%）。安全性最終評価時で最もよくみられた感染症は，鼻咽頭炎（プラセボ群 4.7%，JNJ-54781532 合計群 6.1%）であった。

重篤な感染症の発現は少なく，プラセボ群の 1 例で中毒性巨大結腸，JNJ-54781532 75 mg bid 群の 1 例でクロストリジウム・ディフィシレ検査陽性がみられた。安全性最終評価時まで，結核及び日和見感染（播種性帯状疱疹を含む）の発現はなかった。

悪性腫瘍については，JNJ-54781532 25 mg qd 群の 1 例で基底細胞癌が治験薬投与開始 11 日後に発現した。また，プラセボ群の 1 例で膵癌が発現し，死亡に至った。

表 2.7.6.31- 5　JNJ-54781532 合計群で 2 例以上に発現した有害事象一覧（8 週時）（SAF）

MedDRA (v18.1) 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ (n=43)	JNJ-54781532 25 mg qd (n=44)	75 mg qd (n=44)	150 mg qd (n=44)	75 mg bid (n=44)	合計 (n=176)
全体	15 (34.9)	17 (38.6)	20 (45.5)	22 (50.0)	21 (47.7)	80 (45.5)
胃腸障害	6 (14.0)	8 (18.2)	3 (6.8)	8 (18.2)	7 (15.9)	26 (14.8)
潰瘍性大腸炎	4 (9.3)	4 (9.1)	0	3 (6.8)	3 (6.8)	10 (5.7)
消化不良	0	0	1 (2.3)	3 (6.8)	2 (4.5)	6 (3.4)
悪心	0	3 (6.8)	0	2 (4.5)	0	5 (2.8)
腹痛	1 (2.3)	0	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (2.3)	3 (1.7)
放屁	0	0	1 (2.3)	0	1 (2.3)	2 (1.1)
感染症および寄生虫症	3 (7.0)	3 (6.8)	5 (11.4)	4 (9.1)	9 (20.5)	21 (11.9)
鼻咽頭炎	0	1 (2.3)	2 (4.5)	0	2 (4.5)	5 (2.8)
気管支炎	1 (2.3)	0	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (2.3)	3 (1.7)
臨床検査	3 (7.0)	4 (9.1)	3 (6.8)	3 (6.8)	8 (18.2)	18 (10.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	2 (4.5)	1 (2.3)	4 (9.1)	7 (4.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (2.3)	3 (6.8)	4 (2.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (2.3)	3 (6.8)	4 (2.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (2.3)	0	1 (2.3)	0	2 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.3)	3 (6.8)	5 (11.4)	5 (11.4)	2 (4.5)	15 (8.5)
疲労	0	0	3 (6.8)	1 (2.3)	1 (2.3)	5 (2.8)
発熱	1 (2.3)	1 (2.3)	2 (4.5)	1 (2.3)	0	4 (2.3)
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (2.3)	1 (2.3)	0	2 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害	2 (4.7)	3 (6.8)	6 (13.6)	2 (4.5)	3 (6.8)	14 (8.0)
関節痛	1 (2.3)	0	5 (11.4)	0	0	5 (2.8)
筋痙縮	0	1 (2.3)	0	1 (2.3)	1 (2.3)	3 (1.7)
背部痛	1 (2.3)	1 (2.3)	0	1 (2.3)	0	2 (1.1)
四肢痛	0	1 (2.3)	0	0	1 (2.3)	2 (1.1)
神経系障害	1 (2.3)	5 (11.4)	1 (2.3)	3 (6.8)	2 (4.5)	11 (6.3)
頭痛	1 (2.3)	2 (4.5)	0	1 (2.3)	2 (4.5)	5 (2.8)
振戦	0	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (2.3)	0	3 (1.7)
錯感覚	0	2 (4.5)	0	0	0	2 (1.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (7.0)	2 (4.5)	3 (6.8)	4 (9.1)	1 (2.3)	10 (5.7)
咳嗽	2 (4.7)	0	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (2.3)	3 (1.7)
呼吸困難	0	2 (4.5)	0	1 (2.3)	0	3 (1.7)
血液およびリンパ系障害	3 (7.0)	2 (4.5)	1 (2.3)	3 (6.8)	2 (4.5)	8 (4.5)
貧血	2 (4.7)	2 (4.5)	0	3 (6.8)	2 (4.5)	7 (4.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.3)	2 (4.5)	1 (2.3)	3 (6.8)	0	6 (3.4)
ざ瘡	0	1 (2.3)	0	2 (4.5)	0	3 (1.7)
耳および迷路障害	0	0	2 (4.5)	1 (2.3)	0	3 (1.7)
回転性めまい	0	0	1 (2.3)	1 (2.3)	0	2 (1.1)

bid：1 日 2 回，qd：1 日 1 回

発現例数（割合%）

Source：UCO2001（5.3.5.4-2）Attachment TSFAE01C

表 2.7.6.31- 6　JNJ-54781532 合計群で 2 例以上に発現した副作用一覧（8 週時）（SAF）

MedDRA (v18.1) 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ (n=43)	JNJ-54781532 25 mg qd (n=44)	 75 mg qd (n=44)	 150 mg qd (n=44)	 75 mg bid (n=44)	 合計 (n=176)
全体	4 (9.3)	9 (20.5)	10 (22.7)	8 (18.2)	11 (25.0)	38 (21.6)
胃腸障害	1 (2.3)	7 (15.9)	3 (6.8)	4 (9.1)	4 (9.1)	18 (10.2)
潰瘍性大腸炎	0	2 (4.5)	0	1 (2.3)	2 (4.5)	5 (2.8)
悪心	0	3 (6.8)	0	2 (4.5)	0	5 (2.8)
消化不良	0	0	1 (2.3)	1 (2.3)	1(2.3)	3 (1.7)
腹痛	1 (2.3)	0	1 (2.3)	1 (2.3)	0	2 (1.1)
放屁	0	0	1 (2.3)	0	1 (2.3)	2 (1.1)
神経系障害	0	4 (9.1)	1 (2.3)	2 (4.5)	2 (4.5)	9 (5.1)
頭痛	0	2 (4.5)	0	1 (2.3)	2 (4.5)	5 (2.8)
錯感覚	0	2 (4.5)	0	0	0	2 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (2.3)	4 (9.1)	1 (2.3)	1 (2.3)	7 (4.0)
疲労	0	0	3 (6.8)	1 (2.3)	1 (2.3)	5 (2.8)
発熱	0	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0	2 (1.1)
感染症および寄生虫症	1 (2.3)	1 (2.3)	0	1 (2.3)	4 (9.1)	6 (3.4)
気管支炎	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.3)	2 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	3 (6.8)	2 (4.5)	0	0	5 (2.8)
関節痛	0	0	2 (4.5)	0	0	2 (1.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (2.3)	2 (4.5)	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (2.3)	5 (2.8)
咳嗽	1 (2.3)	0	0	1 (2.3)	1 (2.3)	2 (1.1)
呼吸困難	0	2 (4.5)	0	0	0	2 (1.1)
臨床検査	2 (4.7)	1 (2.3)	0	1 (2.3)	2 (4.5)	4 (2.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	2 (4.5)	2 (1.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	2 (4.5)	2 (1.1)

bid：1 日 2 回，qd：1 日 1 回
発現例数（割合%）
Source：UCO2001（5.3.5.4-2）CSR Erratum Attachment TSFAE03A

3. 死亡及び重篤な有害事象

JNJ-54781532 群では死亡は認められなかったが，プラセボ群の 1 例が膵癌のため 8 週以降に死亡した。

8 週時までの重篤な有害事象の発現割合は，プラセボ群で 4.7%，JNJ-54781532 合計群で 3.4%であった。最もよくみられた重篤な有害事象は潰瘍性大腸炎であった（プラセボ群 4.7%，JNJ-54781532 合計群 1.7%）（表 2.7.6.31- 7）。

安全性最終評価時に，重篤な有害事象の発現率の顕著な増加はみられず，最もよくみられた重篤な有害事象は潰瘍性大腸炎（プラセボ群 4.7%，JNJ-54781532 合計群 5.1%）であった。

表 2.7.6.31- 7　重篤な有害事象一覧（8 週時）（SAF）

MedDRA (v18.1) 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ (n=43)	JNJ-54781532 25 mg qd (n=44)	 75 mg qd (n=44)	 150 mg qd (n=44)	 75 mg bid (n=44)	 合計 (n=176)
全体	2 (4.7)	2 (4.5)	0	1 (2.3)	3 (6.8)	6 (3.4)
胃腸障害	2 (4.7)	1 (2.3)	0	0	2 (4.5)	3 (1.7)
潰瘍性大腸炎	2 (4.7)	1 (2.3)	0	0	2 (4.5)	3 (1.7)
巨大結腸	1 (2.3)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (2.3)	0	1 (2.3)	0	2 (1.1)
貧血	0	1 (2.3)	0	1 (2.3)	0	2 (1.1)
臨床検査	0	0	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)
クロストリジウム検査陽性	0	0	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)

bid：1 日 2 回，qd：1 日 1 回

発現例数（割合%）

Source：UCO2001（5.3.5.4-2）Attachment TSFAE02A

4. 投与中止に至った有害事象

8 週時までの投与中止に至った有害事象の発現割合は，プラセボ群（7.0%）と JNJ-54781532 合計群（8.0%）で同程度であった（表 2.7.6.31- 8）。しかし，安全性最終評価時では，投与中止に至った有害事象の発現割合はプラセボ群（9.3%）と比較して JNJ-54781532 合計群（15.2%）で高く，最もよくみられた投与中止に至った有害事象は潰瘍性大腸炎であった（プラセボ群 2.3%，JNJ-54781532 合計群 6.1%）。

表 2.7.6.31- 8　投与中止に至った有害事象の一覧（8 週時）（SAF）

MedDRA (v18.1) 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ (n=43)	JNJ-54781532 25 mg qd (n=44)	 75 mg qd (n=44)	 150 mg qd (n=44)	 75 mg bid (n=44)	 合計 (n=176)
全体	3 (7.0)	5 (11.4)	2 (4.5)	2 (4.5)	5 (11.4)	14 (8.0)
胃腸障害	1 (2.3)	3 (6.8)	0	0	3 (6.8)	6 (3.4)
潰瘍性大腸炎	1 (2.3)	2 (4.5)	0	0	3 (6.8)	5 (2.8)
大腸炎	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.6)
血液およびリンパ系障害	1 (2.3)	1 (2.3)	0	2 (4.5)	0	3 (1.7)
貧血	1 (2.3)	1 (2.3)	0	2 (4.5)	0	3 (1.7)
臨床検査	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0	2 (4.5)	3 (1.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)
クロストリジウム検査陽性	0	0	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)
血中クレアチニン増加	1 (2.3)	0	0	0	0	0

MedDRA (v18.1) **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	プラセボ (n=43)	JNJ-54781532 25 mg qd (n=44)	75 mg qd (n=44)	150 mg qd (n=44)	75 mg bid (n=44)	合計 (n=176)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (2.3)	0	0	1 (0.6)
疲労	0	0	1 (2.3)	0	0	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (2.3)	0	0	1 (0.6)
脱毛症	0	0	1 (2.3)	0	0	1 (0.6)

bid：1 日 2 回，qd：1 日 1 回

発現例数（割合%）

Source：UCO2001（5.3.5.4-2）Attachment TSFDCAE01A

5. 臨床検査値

血液学的検査及び生化学検査の多くの検査項目で，臨床的に意味のある変動は認められなかった。Grade 3 又は 4 に該当する異常値は少ないものの，概して JNJ-54781532 75 mg 1 日 1 回以上の投与量で認められた。空腹時の脂質検査（高比重リポ蛋白［HDL］を含む）では，JNJ-54781532 75 mg1 日 1 回以上の投与量で軽微な変動が認められた。また，クレアチンキナーゼでは，JNJ-54781532 群，特に 150 mg qd 群及び 75 mg bid 群で軽微な増加が認められたが，この増加はおおむね一過性であり，Grade 3 又は 4 の検査値はほとんど認められなかった。

安全性最終評価時まで，横紋筋融解症及びミオパチーの発現はなかった。好中球減少症及びリンパ球減少症の重篤な有害事象は認められなかった。

6. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

試験全体で，バイタルサインに臨床的に意味のある変動は認められなかった。

8 週時及び安全性最終評価時ともに，心電図異常がみられた患者の割合は，プラセボ群と JNJ-54781532 群で同程度であった。

2.7.6.31.7 結論

8 週時の Mayo スコアのベースラインからの変化量を主要評価項目として，中等度及び重度の活動性 UC 患者における JNJ-54781532 の用量反応性を示すという主要目的は達成できなかった。

JNJ-54781532 の 75 mg 1 日 1 回以上の投与量では，8 週時の臨床改善率，臨床寛解率及び粘膜治癒率が高くなる傾向が認められた。

JNJ-54781532 経口投与により，血漿中濃度は用量比例的な増加を示した。

中等度及び重度の UC 患者において，JNJ-54781532 はおおむね良好な忍容性を示した。全体として，本試験で認められた安全性プロファイルはこれまでの JNJ-54781532 の情報と一致しており，新たな安全性上の懸念は認められなかった。